JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 580

MIT 24 FIGUREN IM TEXT

1953

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

580. Band

Synthesen in der Carotinoid-Reihe XXV[1])

Darstellung der β-C_{19}-Säure und ihre Umwandlung in den β-C_{19}Aldehyd

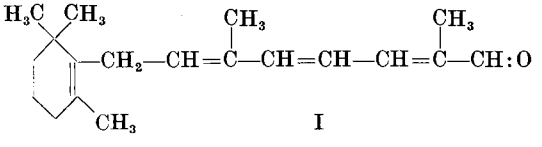
Von *Hans Herloff Inhoffen, Siegfried Bork* und *Ullrich Schwieter*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

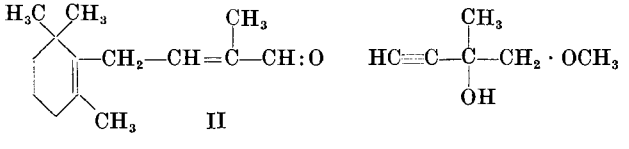
(Eingelaufen am 14. Januar 1953)

(Mit 1 Figur im Text)

Durch unsere erste Synthese des β-Carotins hat der β-C_{19}-Aldehyd (I) Bedeutung gewonnen[2]). Die Darstellung dieses Hauptzwischenproduktes gelingt über mehrere Stufen durch Kondensation des β-C_{14}-Aldehyds (II) mit 4-Methoxy-3-oxy-3-methyl-butin-1[2,3]).



I



II

[1]) XXIV. Mittlg. Liebigs Ann. Chem. **578**, 177 (1952).

[2]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert u. H. Pommer, Liebigs Ann. Chem. **570**, 54 (1950).

[3]) H. H. Inhoffen u. G. Leibner, Liebigs Ann. Chem. **575**, 105 (1952).

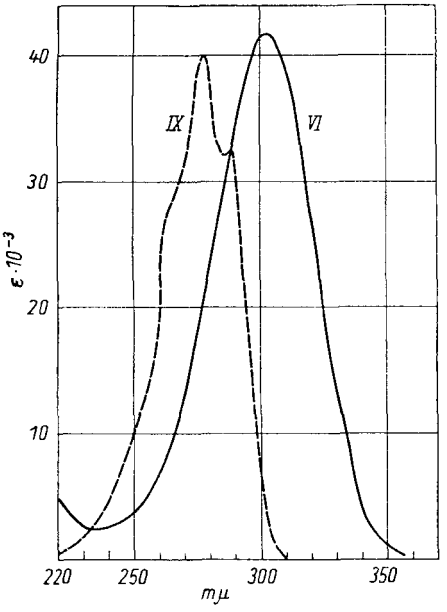
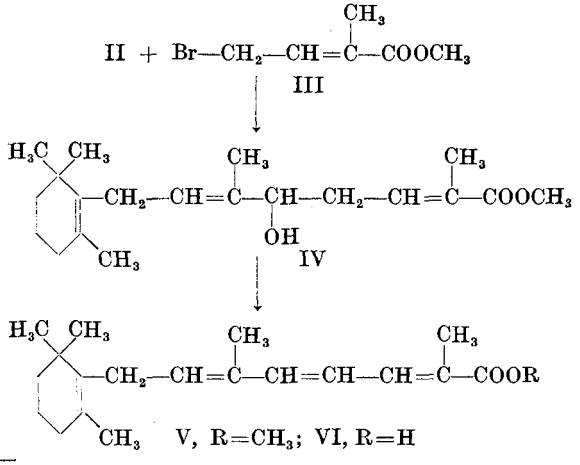


Fig. 1
— β-C_{19}-Säure (VI)
..... β-C_{19}-Alkohol (IX)

Nachdem der γ-Brom-tiglinsäuremethylester[4]) zugänglich geworden war, lag es nahe, einen neuen Weg zur Darstellung des β-C_{19}-Aldehyds (I) zu beschreiten, der im folgenden aufgezeigt werden soll.

Durch Reformatzky-Reaktion von β-C_{14}-Aldehyd (II) mit γ-Bromtiglinsäuremethylester (III) gelangt man über den β-C_{19}-Säureoxymethylester (IV) zum β-C_{19}-Säuremethylester (V) und nach anschließender Verseifung zur β-C_{19}-Säure (VI) (Fig. 1).

Die Durchführung von Reformatzky-Kondensationen mittels γ-Brom-carbonsäureestern zur Darstellung von Carotinoidcarbonsäuren ist schon mehrfach beschrieben worden, z. B. bei der Synthese der β-C_{17}-Säure aus β-Jonon und γ-Brom-crotonsäuremethyl-ester[5]).

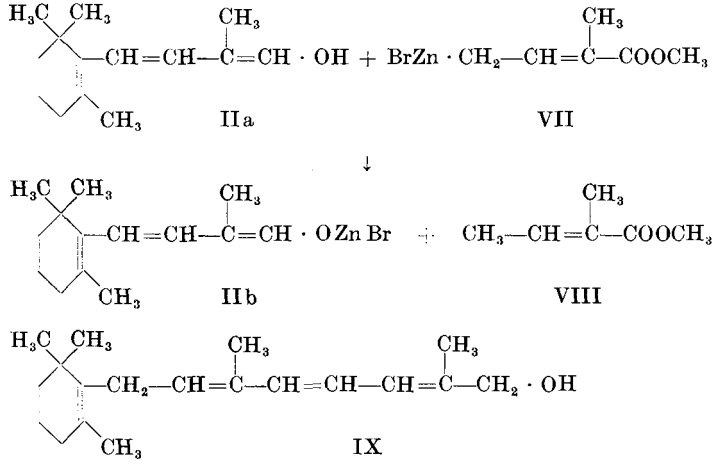


[4]) Siehe XXVI. (anschließende) Mittlg.

[5]) J. Arens u. D. van Dorp, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **65**, 338 (1946); J. Heilbron u. O'Sullivan, J. chem. Soc. (London) **1946**, 866; P. Karrer u. E. Schick, Helv. chim. Acta **29**, 704 (1946); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. K. Bartram, Liebigs Ann. Chem. **561**, 13 (1948).

Die β-C_{19}-Säure (VI) entstand in 16-proc. Ausbeute, wenn man das UV-Absorptionsspektrum entsprechend auswertet, doch konnten bisher nur 6% d. Th. zur Kristallisation gebracht werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren lag der Schmelzpunkt der Säure bei 147,5—148,5°; die Extinktion betrug bei λ_{max} 302 mμ 41800 (Fig. 1).

Die geringe Ausbeute bei der Reformatzky-Kondensation läßt sich zum Teil nach M. S. Newman[6]) in folgender Weise erklären: Die zinkorganische Verbindung (VII) kann eine Enolisierung der Aldehydkomponente (IIa) bewirken, worauf durch doppelten Umsatz das Brom-Zink-Salz des Aldehyd-enols (IIb) entsteht. Hydrolyse liefert dann Ausgangsaldehyd (II) und entbromten Carbonsäureester (VIII) zurück.



Der gebildete Tiglinsäureester konnte durch Siedeanalyse und hieraus nach Verseifung die Tiglinsäure durch Schmelzpunkt identifiziert werden.

Es wurde beobachtet, daß schon während der Reformatzky-Reaktion eine Wasserabspaltung eintrat, die sich durch Erhitzen i. V. vervollständigen ließ.

Die so gewonnene β-C_{19}-Säure (VI) konnte auf folgendem Weg in den bekannten β-C_{19}-Aldehyd (I) umgewandelt werden. Der Ester (V) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum β-C_{19}-Alkohol (IX) reduziert, der sich als Anthrachinoncarbonsäure-ester identifizieren ließ[7]). Die Reduktion von Polyencarbonsäureestern zu den

[6]) J. Amer. chem. Soc. **62**, 870 (1940).

[7]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. M. Bohlmann, Liebigs Ann. Chem. **565**, 35 (1949).

entsprechenden Alkoholen mittels Lithiumaluminiumhydrid war bereits mehrfach durchgeführt worden[8]).

Die Oxydation des β-C_{19}-Alkohols (IX) (Fig. 1) zum β-C_{19}-Aldehyd (I) verlief ohne Schwierigkeiten mit dem nach Attenburrow[9]) dargestellten Mangandioxyd bei Zimmertemperatur.

Da es bisher nicht gelang, den β-C_{19}-Säureester (V) aus dem Kondensationsprodukt der Reformatzky-Reaktion in reiner Form zu isolieren, mußte die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid auf dem Wege über die Wiederveresterung der kristallisierten β-C_{19}-Säure (VI) mit Diazomethan erfolgen.

Beschreibung der Versuche[10])

γ-*Brom-tiglinsäuremethylester* (III)

152 g (1 Mol) Tiglinsäuremethylester (VIII)[11]) wurden in 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und die Lösung nach Zugabe von 263 g (1,1 Mol) N-Bromsuccinimid $2^1/_2$ Stunden unter Belichtung am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch 3 Stunden bei —18° stehengelassen und vom ausgefallenen Succinimid abgesaugt, Rückwaage an Succinimid 145 g (99% d. Th.).

Ausbeute 163,5 g (63,5% d. Th.), Sdp. 90—92°/11.

$C_6H_9O_2Br$ (193,1)	Ber.	C 37,33	H 4,69	Br 41,4
	Gef.	» 37,52	» 4,59	» 40,4

β-C_{19}-*Säure* (VI)

Reformatzky-Reaktion. Zu 17,8 g aktiviertem Zink (1,1 Mol bezogen auf γ-Brom-tiglinsäuremethylester) wurden 38,4 g (1 Mol) β-C_{14}-Aldehyd (II) in 60 ccm Benzol gegeben, das Gemisch mit freier Flamme vorsichtig zum Sieden erhitzt und hierzu eine Lösung von 48 g (1,34 Mol bezogen auf β-C_{14}-Aldehyd) γ-Brom-tiglinsäuremethylester (III) in 60 ccm Benzol zugetropft. Nach Zugabe von etwa 5 ccm wurde die Flamme entfernt. Die weitere Zufuhr von γ-Brom-tiglinsäuremethylester in Benzol wurde so eingestellt, daß das Gemisch im Sieden blieb. Während der Zugabe verfärbte sich die Lösung rotbraun. Anschließend wurde noch $^1/_2$ Stunde am Rückfluß erhitzt.

---

[8]) N. A. Milas u. T. Harrington, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2247 (1947); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. M. Bohlmann, Liebigs Ann. Chem. **565**, 35 (1949); O. Schwarzkopf, H. H. Cahnmann, A. D. Lewis, J. Swidinsky u. H. M. Wuest, Helv. chim. Acta **32**, 443 (1949).

[9]) J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen u. T. Walker, J. chem. Soc. (London) **1952**, 1094.

[10]) Sämtliche Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt. Alle UV-Absorptionsspektren wurden in Methanol gemessen. Die C-H-Analysen wurden von Dr. Schoeller, Kronach (Obfr.) ausgeführt.

[11]) R. E. Buckles u. G. V. Mock, J. org. Chemistry **15**, 681, 683 (1950).

Unter Kühlung mit Eiswasser wurde dann mit 200 ccm 10-proc. Essigsäure zersetzt und die benzolische Phase abgehoben. Die essigsaure Lösung wurde ausgeäthert, die ätherischen Auszüge mit der benzolischen Phase vereinigt, die vereinigten Phasen neutral gewaschen, getrocknet und die Lösungsmittel verjagt. Es hinterblieb ein rotbraunes Öl.

Wasserabspaltung. Die Wasserabspaltung erfolgte nach Abziehen des gebildeten Tiglinsäuremethylesters (VIII) durch 10 Min. langes Erhitzen auf 120° bei 0,1 Torr.

Verseifung. Das Wasserabspaltungsprodukt wurde mit 150 ccm 10-proc. methanolischer Kalilauge versetzt und 2 Stunden im Sieden gehalten. Auf Zugabe der methanolischen Kalilauge verfärbte sich die Lösung sofort eosinrot. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit 225 ccm Wasser auf etwa 30% Methanolgehalt verdünnt und ausgeäthert. Der Äther wurde neutral gewaschen, getrocknet und verdampft. Rückstand 14,8 g gelbes Öl, λ_{max} 228 mμ; im wesentlichen β-C_{14}-Aldehyd (II).

Nach dem Ansäuern der alkalisch-wäßrigen Phase mit 10-proc. Schwefelsäure wurde ausgeäthert, der Äther gewaschen, getrocknet und verdampft. Rückstand 34,7 g rotbraunes Öl, λ_{max} 302 mμ, ε = 10160. Dieser Extinktion entspricht ein 24-proc. Gehalt an C_{19}-Säure = 8,43 g (15,7% d. Th.).

Das Öl wurde mit 2 ccm Aceton versetzt, und nach 3 Tagen Stehen bei —18° hatten sich 3,4 g β-C_{19}-Säure (VI) (6,3% d. Th.) kristallin abgeschieden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden derbe, blaß-zitronengelbe Kristalle erhalten.

λ_{max} 302 mμ, ε = 41800; Schmp. 147,5—148,5°.

$C_{19}H_{28}O_2$ (288,4)	Ber. C 79,12	H 9,78
	Gef. » 79,20	» 9,60

β-C_{19}-*Säure-methylester* (V)

1,489 g krist. β-C_{19}-Säure wurden in 100 ccm Äther gelöst und ätherische Diazomethanlösung bis zur Gelbfärbung bei 0° zugetropft. Nach 20 Min. Stehen wurde mit 10-proc. Essigsäure versetzt, die ätherische Phase gewaschen, getrocknet und der Äther verjagt. Ausbeute 1,56 g gelbes Öl.

λ_{max} 310 mμ; ε = 44000.

$C_{20}H_{30}O_2$ (302,4)	Ber. C 79,42	H 10,00
	Gef. » 79,00	» 9,88

Reduktion des Esters V mit Lithiumaluminiumhydrid

Zu einer ätherischen Lösung, 150 mg Lithiumaluminiumhydrid (0,75 Mol) enthaltend, wurden bei —40° 1,55 g β-C_{19}-Säuremethylester (V) in 50 ccm Äther zugetropft. Nach 1½ Stunden Stehen bei —35° wurde die Lösung langsam auf —5° gebracht und mit Methanol überschüssiges $LiAlH_4$ zerstört. Anschließend wurde mit Ammonchloridlösung zersetzt, ausgeäthert, die ätherischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Rückstand 1,4 g gelbes Öl (β-C_{19}-Alkohol IX).

λ_{max} 278,5 mμ, ε = 40090
288,5 mμ, ε = 32600

Anthrachinoncarbonsäureester von IX. 700 mg C_{19}-Alkohol (IX) wurden mit einem Gemisch von 700 mg Anthrachinoncarbonsäurechlorid und 1,4 ccm Pyridin 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Darauf wurde mit 5 ccm Wasser 5 Min.

bei 50—60° geschüttelt und nach dem Zusatz von Äther mit 5-proc. Schwefelsäure, dann mit 5-proc. Kalilauge gewaschen. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Verjagen des Äthers hinterblieb ein rotes Öl. Durch Anspritzen mit Petroläther (70—80°) und Zugabe von Aceton in der Siedehitze bis zur völligen Lösung des Öles konnten rote Kristalle erhalten werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther/Aceton betrug die Ausbeute 230 mg = 17,7% d. Th.

λ_{max} 257, 278 mμ, ε = 60500, 51020; Schmp. 136,5—137,5° (unkorr.).

$C_{34}H_{36}O_4$ (508,6)	Ber.	C 80,28	H 7,14
	Gef.	» 79,71	» 7,14

Oxydation des C_{19}-Alkohols (IX) mit Mangandioxyd zum C_{19}-Aldehyd (I)

0,7 g β-C_{19}-Alkohol (IX) wurden in 100 ccm Aceton gelöst und dazu 7 g Mangandioxyd[9]) gegeben. Nach 2-stündigem Schütteln bei Raumtemp. wurde abfiltriert, das Mangandioxyd 4-mal mit je 50 ccm siedendem Äther ausgezogen, die ätherischen Phasen mit der Acetonphase vereinigt und die Lösungsmittel verdampft. Rückstand 650,3 mg hellgelbes Öl.

λ_{max} 328 mμ, ε = 31150 (62,8% β-C_{19}-Aldehyd I).

Der Rückstand wurde mit Petroläther (50—60°) angespritzt. Nach 12-stündigem Stehen bei —18° kristallisierten direkt 262,3 mg C_{19}-Aldehyd (= 64,2%) in derben honiggelben Blöcken. Schmp. 64—65° (ohne weitere Reinigung).

λ_{max} 328 mμ, ε = 45800.

Phenylsemicarbazon. λ_{max} 333, 347 mμ, ε = 71600; 66100.

Die Mutterlauge wurde auf eine Aluminiumoxydsäule (Akt. I—II) 9 × 2,5 cm mit Petroläther (70—80°) aufgezogen. Mit 10% Benzolzusatz zum Petroläther wurde der Aldehyd eluiert.

Nach Verjagen des Lösungsmittels kristallisierte weiterer β-C_{19}-Aldehyd I sofort in zitronengelben Kristallen.

Ausbeute 112,7 mg (= 27,4%); λ_{max} 328 mμ, ε = 48800.

Der Mischschmp. zeigte keine Depression.

Synthesen in der Carotinoid-Reihe XXVI[1])

Totalsynthese des Crocetin-dimethylesters

Von *Hans Herloff Inhoffen, Otto Isler, Gerhard von der Bey, Gerhard Raspé, Paul Zeller und Rolf Ahrens*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig und
den Wissenschaftlichen Laboratorien der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel)

(Eingelaufen am 14. Januar 1953)

(Mit 5 Figuren im Text)

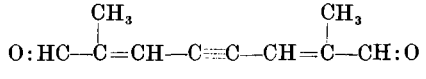
Nach der Synthese des β-Carotins haben wir uns unter anderem dem Aufbau der Carotinoid-dicarbonsäuren zugewandt. Von den beiden von uns mit Erfolg angewandten Bauprinzipien:

Aldehyd + Acetylen + Aldehyd[2]) und

Acetylenverbindung + Octendion + Acetylenverbindung[3])

haben wir das erstere vorgezogen, da hier wieder die Möglichkeit gegeben war, mit der vorletzten Reaktion ein Molekül mit einer zentralen Dreifachbindung in ein entsprechendes mono-*cis*-Carotinoid umzuwandeln[4]).

Während wir jedoch im Verlauf der β-Carotinsynthese zunächst einen „unsymmetrischen" C_{19}-Aldehyd darstellten[5]), der erst am Ende der Reaktionsfolge mittels Acetylen zu einem symmetrischen C_{40}-Carotinoid verknüpft wurde, haben wir für den nachstehend beschriebenen Aufbauweg mit dem Acetylen als zentralem Bau- und Bindeglied begonnen und das Molekül gleichsinnig nach beiden Seiten entwickelt, so daß auf diese Weise zunächst ein symmetrischer C_{10}-Dialdehyd erhalten wurde (I).



I

Wir hatten anfänglich auch daran gedacht, das Octendion für die in Aussicht genommenen Reaktionen heranzuziehen, das wir nach einem speziellen Verfahren gewonnen hatten[6]). Bevor wir uns jedoch zu einer Verbesserung der Ausbeute an diesem Diketon

[1]) XXV. Mittlg. vorstehend.
[2]) Liebigs Ann. Chem. **570**, 54 (1950).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **569**, 237 (1950).
[4]) Liebigs Ann. Chem. **571**, 75 (1950).
[5]) Liebigs Ann. Chem. **575**, 105 (1951).
[6]) Chem. Ber. **84**, 87 (1951).

durch Verwendung von Braunstein für die Oxydation des Octadiendiols entschlossen hatten, haben wir den C_{10}-Dialdehyd dem C_8-Diketon vorgezogen, und zwar aus folgendem Grund: Unsere letztjährigen Erfahrungen hatten gezeigt, daß tertiäre Hydroxylgruppen für eine anschließende Wasserabspaltung ungünstiger sind als sekundäre, da mit den tertiären die Möglichkeit der Ausbildung von Doppelbindungen in den Methylseitenketten gegeben ist. Daß dies praktisch zu einem mehr oder weniger großen Prozentsatz der Fall ist, konnte mehrfach bewiesen werden.

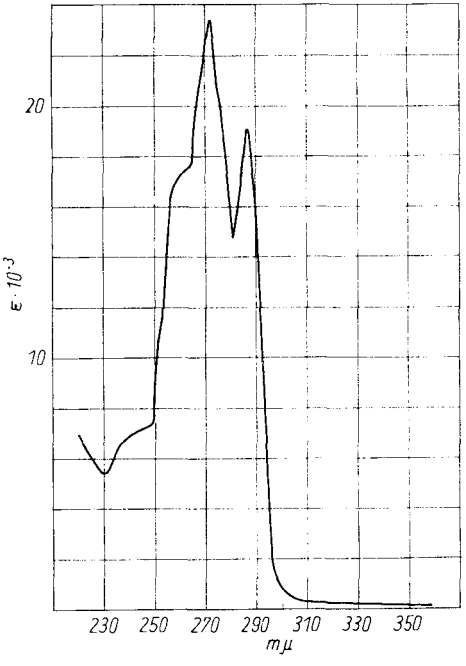
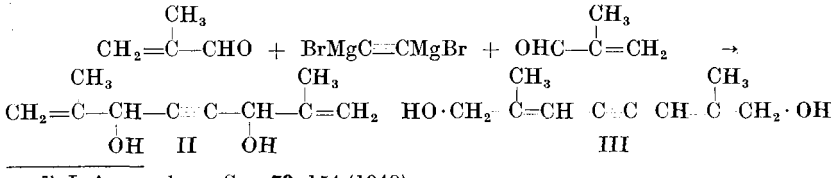


Fig. 1
2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1,8-diol (III) (in Methanol)

Unser C_{10}-Dialdehyd mit zentraler Dreifachbindung weist aber noch einen weiteren konstitutiven Vorteil auf. Bei Dehydratisierungen von Diolen bzw. Tetrolen, d. h. bei der Notwendigkeit einer Eliminierung von zwei bzw. vier Molen Wasser, hat sich herausgestellt, daß beim Vorliegen von Doppelbindungssystemen (d. h. ohne Dreifachbindungen) unerwünschte Allylverschiebungen über die Mitte der Molekel hinweg stattfinden können, die das Reaktionsgeschehen noch weiter komplizieren. Eine zentrale Acetylenbindung dagegen teilt das Molekül in zwei Hälften, denn eine Verschiebung des Polyen-in-Systems nach Art der Allylumlagerung haben wir noch niemals beobachtet.

Wir gingen vom 2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1,8-diol (III) aus, das nach L. F. Deemer, L. Lutwak und F. M. Strong[7]) in folgender Weise darstellbar ist:



[7]) J. Amer. chem. Soc. **70**, 154 (1948).

α-Methyl-acrolein läßt sich mit Acetylen-dimagnesiumbromid zum 2,7-Dimethyl-octa-1,7-dien-4-in-3,6-diol (II) umsetzen.

Unterwirft man diese Verbindung in wäßrigem Alkohol mit Schwefelsäure einer Allylumlagerung, so gelangt man zum 2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1,8-diol (III).

Bei der Nacharbeitung des von Deemer, Lutwak und Strong angegebenen Verfahrens erhielten wir bei der Kondensation mit Acetylen-dimagnesiumbromid in 60-proc. Ausbeute die kristallisierte Verbindung II. In der zweiten Stufe gelang es uns, die Ausbeute von 9,7 auf 30% an kristallisiertem Diol (III) zu steigern; die spektrale Untersuchung des Rohproduktes ließ auf einen 70-proc. Umsatz schließen.

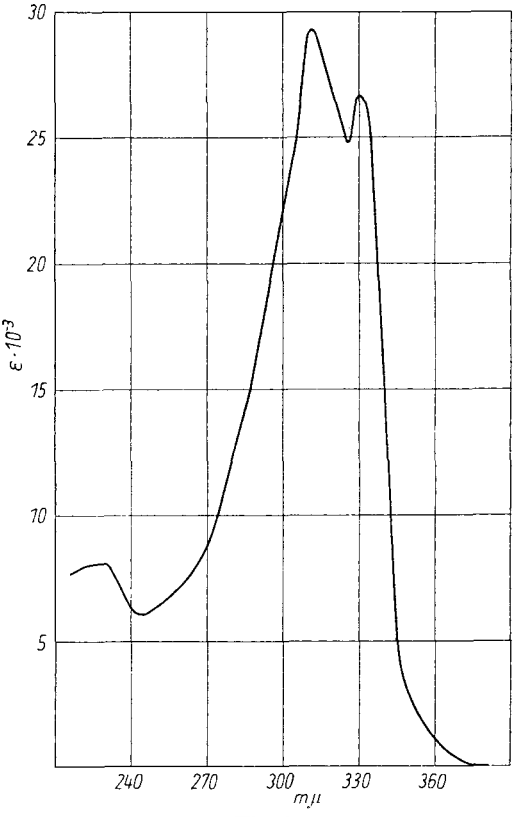


Fig. 2
2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1,8-dial (I)
(in Methanol)

Die von den Autoren[7]) angegebenen Absorptionsmaxima bei λ = 270 und 286 mμ wurden von uns bei λ = 272,5 und 288 mμ aufgefunden. Trotz mehrfachen Umkristallisierens erreichten wir nur eine Extinktion von 23500 beim Hauptmaximum; L. F. Deemer, L. Lutwak und F. H. Strong fanden bei λ = 270 mμ, ε = 27020. Das von den genannten Autoren beschriebene Nebenmaximum von ε = 1430 bei λ = 333 mμ haben wir niemals beobachtet.

Die Oxydation des so erhaltenen zweiwertigen Alkohols (III) zum 2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1,8-dial (I), die L. F. Deemer, L. Lutwak und F. M. Strong nicht gelungen war, wurde von uns zunächst mit Butyl-chromat nach R. V. Oppenauer und H. Oberrauch[8]) versucht. Die Ausbeute betrug in den ersten Ansätzen nur

[8]) Dissertation, Innsbruck **1949**.

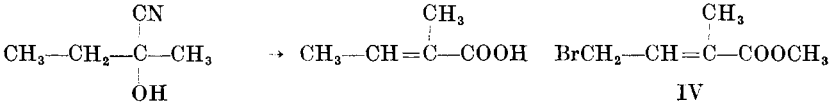
etwa 7%, so daß diese Methode wieder verlassen wurde. Ein besseres Ergebnis zeitigten unsere Oxydations-Versuche mit Mangandioxyd nach der von Ball, Goodwin und Morton sowie Attenburrow und Mitarbeitern[9]) angegebenen Vorschrift.

Bei Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel erhielten wir den reinen Dialdehyd in 60-proc. Ausbeute. In Aceton betrug die Ausbeute 99%. Das nach der Oxydation anfallende Produkt war praktisch rein. Durch Umkristallisation erhielten wir den Dialdehyd in gelblichen Nädelchen vom Schmp. 68°; das UV-Absorptionsspektrum zeigte die erwarteten Maxima bei 314 und 330 mμ (in Methanol) (Fig. 2).

Mit dem so erhaltenen Dialdehyd (I) sollte in einer Reaktion der Aufbau eines C_{20}-Dicarbonsäureesters möglich sein, wenn es gelänge, den Dialdehyd beidseitig mit einem geeigneten C_5-Baustein zu verknüpfen. Dieser schien uns mit der Tiglinsäure gegeben zu sein.

Zur Darstellung der Tiglinsäure bzw. deren Ester sind in der Literatur mehrere Verfahren beschrieben[10, 11, 12, 13]).

Zur präparativen Darstellung ist von uns das Verfahren von R. E. Buckles und G. V. Mock[14]) benutzt worden, das vom Butan-2-on ausgeht. Durch Anlagerung von Blausäure, Verseifung und Wasserabspaltung kommt man in glatter Reaktion zur Tiglinsäure.



Die Bromierung des nach den üblichen Verfahren aus der Tiglinsäure erhaltenen Tiglinsäuremethylesters nach Ziegler[15]) mit N-Brom-succinimid führte in 65-proc. Ausbeute zum γ-Brom-tiglinsäure-methylester (IV).

Zum Studium der Reformatzky-Reaktion mit dem so erhaltenen neuen Bromester (IV) setzten wir diesen zunächst mit Tiglinaldehyd[16]) um, wobei wir zu einem Iso-dehydro-geraniumsäureester (V) gelangten.

---

[9]) Biochem. J. **42**, 516 (1948); J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen u. T. Walker, J. chem. Soc. (London) **1952**, 1094.

[10]) H. J. Lucas u. W. G. Young, J. Amer. chem. Soc. **51**, 2536 (1929).

[11]) A. Michael u. J. Ross, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3685 (1933).

[12]) F. E. Ray, J. Amer. chem. Soc. **50**, 561 (1928).

[13]) J. Herzig, Monatshefte **3**, 120 (1882).

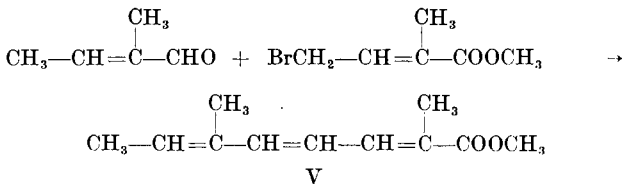
[14]) J. org. Chemistry **15**, 680 (1950).

[15]) K. Ziegler, A. Spath, E. Schaaf, W. Schumann u. E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. **551**, 80 (1941).

[16]) L. K. Evans u. A. E. Gillam, J. chem. Soc. (London) **1943**, 565.

Durch Verseifung des erhaltenen Esters gelangten wir mit 7,5-proc. (Gesamt)-Ausbeute zu der bisher unbekannten Säure.

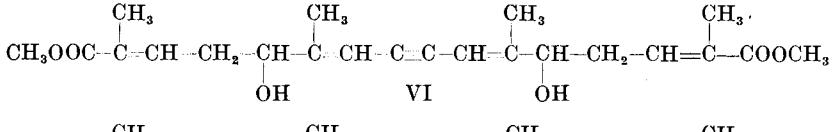
Die Übertragung der Reformatzky-Reaktion vom Tiglinaldehyd auf den C_{10}-Dialdehyd (I) bereitete Schwierigkeiten. Zwar gelang



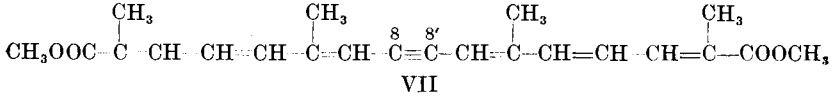
V

es uns schließlich, die Reaktion unter Zusatz geringer Mengen Aceton und Bromessigester in Gang zu bringen, jedoch lieferte die spektrale Untersuchung des Reaktionsproduktes vor und nach chromatographischer Auftrennung keinen Anhaltspunkt für das Vorhandensein eines Diols (VI) oder des daraus durch Wasserabspaltung entstandenen 8,8′-Dehydro-crocetin-dimethylesters (VII). Die durch den oben geschilderten Kunstgriff in Gang gebrachte Reaktion kam bei Verwendung von Benzol als Lösungsmittel durch die auftretende starke Verharzung bald zum Stillstand.

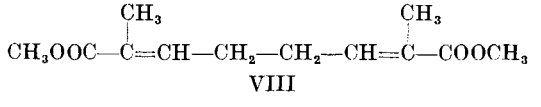
Erst bei der Verwendung von amalgamiertem Zink und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel gelang es uns, die Reaktion unter Verbrauch des gesamten eingesetzten Dialdehyds ablaufen zu lassen.



VI



VII



VIII

Das Reaktionsprodukt zeigte das für das Diol (VI) erwartete Absorptionsspektrum mit Maxima bei 277 und 295 mμ (in Methanol). Neben dem Diol war im Reaktionsgemisch stets noch ein nach Wurtz aus IV entstandener Diester vorhanden, der wahrscheinlich identisch ist mit dem aus γ-Brom-tiglinester mit Cu-Zn-Paar hergestellten Produkt[17]) (VIII).

[17]) H. H. Inhoffen u. H. J. Krause, unveröffentlicht.

Die Wasserabspaltung aus dem Diol (VI) mit p-Toluolsulfosäure lieferte ein braunes Öl, das bei der spektralen Untersuchung ein Maximum bei etwa 350 mμ (in Benzol) zeigte. Das Nebenmaximum bei 440 mμ (in Benzol) ist dem gesuchten 8,8'-Dehydro-crocetin-dimethylester (VII) zuzuordnen, der im Rohprodukt zu etwa 1% vorhanden war, wohingegen die Hauptabsorption auf eine einseitige Lactonbildung zurückzuführen sein könnte, wie sie in ähnlicher Form bei der C_{17}-Säure aufgefunden wurde[18]). Es ist uns indessen noch nicht gelungen, eine entsprechende Verbindung zu isolieren.

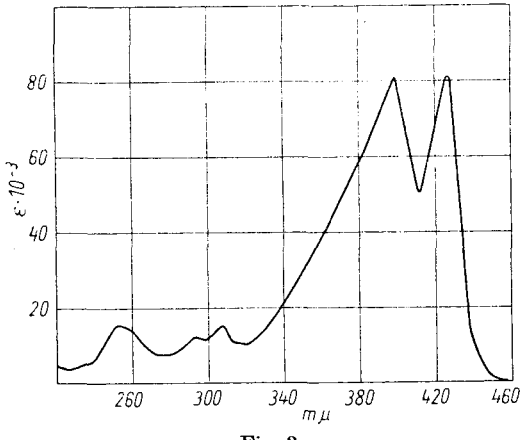


Fig. 3
8,8'-Dehydro-crocetin-dimethylester (VII) (in Petroläther 40—50°)

Die Abtrennung des entstandenen 8,8'-Dehydro-crocetin-dimethylesters gelang uns durch Filtration des in Benzol gelösten Rohproduktes durch eine kurze Aluminiumoxydsäule. Die ersten Fraktionen des Filtrates enthielten den 8,8'-Dehydro-crocetindimethylester, neben dem durch die Wurtzsche Reaktion entstandenen Diester. Im Hochvakuum ließ sich letzterer abdestillieren und der zurückbleibende Dehydro-ester (VII) kristallisierte spontan. Durch Umkristallisation gereinigt, lag die Verbindung in gelben Nädelchen vom Schmp. 167—167,5° vor und zeigte das erwartete charakteristische Spektrum (Fig. 3).

Die Darstellung des 8,8'-mono-*cis*-Crocetin-dimethylesters (IX) aus VII gelang durch partielle Hydrierung mit „Lindlar"-Katalysator unter Ausschaltung sämtlicher isomerisierenden Einflüsse wie Licht oder Wärme.

Die mono-*cis*-Verbindung (IX) kristallisiert aus Benzol-Methanol oder Petroläther in kleinen ziegelroten Nädelchen vom Schmp. 146°. In der Schmelze erfolgte innerhalb kurzer Zeit Isomerisierung und Verfestigung. Danach schmolz die Substanz bei 222,3° (korr.). Das UV-Absorptionsspektrum des 8,8'-*cis*-Crocetin-dimethylesters (Fig. 4) zeigt einen „cis-peak" in einem Abstand von 145 mμ vom

[18]) H. H. Inhoffen u. W. Arend, Dissertation, Braunschweig **1952**.

langwelligsten Maximum der „all"-trans-Verbindung, wenn in Chloroform gemessen wird. Nimmt man die Messung in Petroläther vor, so beträgt die Differenz zwischen beiden Maxima 134 mμ; dies

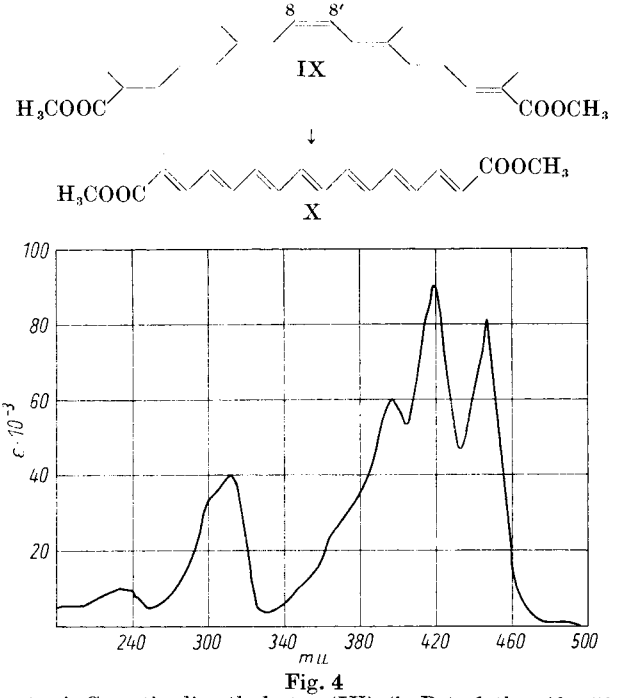


Fig. 4
8,8'-*cis*-Crocetin-dimethylester (IX) (in Petroläther 40—50°)

steht in Übereinstimmung mit analogen Befunden von Zechmeister. Die Höhe im Vergleich zum Hauptmaximum ist der folgenden Zusammenstellung zu entnehmen:

Extinktionen $\varepsilon \cdot 10^{-4}$

	cis-peak	Hauptmax.	Q Hauptmax./ *cis*-peak
15,15'-*cis*-β-Carotin[19]) . .	$\varepsilon_{338} = 5{,}2$	$\varepsilon_{449} = 9{,}25$	1,77
8,8'-*cis*-Crocetin-dimethyl-ester	$\varepsilon_{314} = 3{,}97$	$\varepsilon_{420} = 9{,}05$	2,27
neo-Methyl-bixin A[20, 21]). .	$\varepsilon_{362} = 3{,}5$	$\varepsilon_{470} = 10{,}7$	3,04

[19]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. G. Rummert, Liebigs Ann. Chem. **571**, 75 (1950).
[20]) L. Zechmeister, Rev. **34**, 328 (1944).
[21]) L. Zechmeister u. R. B. Escue, J. Amer. chem. Soc. **66**, 322 (1944).

Die Abstände des „*cis*-peak" λ_2 vom langwelligsten Maximum der „all"-trans-Verbindung λ_1 betragen bei den 3 Verbindungen:

	λ_1	λ_2	λ_1—λ_2	
15,15′-*cis*-β-Carotin	480	338	142	(in Hexan)
8,8′-*cis*-Crocetin . .	465 448	320 314	145 134	(in Chloroform) (in Petroläther 40—50°)
neo-Methyl-bixin A	508	363	145	(in Benzol)

Bei der Isolierung von Crocetin-dimethylester aus Safran beobachteten R. Kuhn und A. Winterstein[22]) das Auftreten einer niedrigschmelzenden Form (Schmp. 141°), der sie auf Grund ihrer Umwandelbarkeit in die höherschmelzende (Schmp. 221—222°) stabile Form eine *cis*-Konfiguration zuschrieben. Leider stellte sich später heraus[23]), daß die meisten Safranarten nur die höherschmelzende, stabile Form enthalten, so daß das Ergebnis von Kuhn und Winterstein bisher noch nicht reproduziert werden konnte. Ob die von uns hergestellte *cis*-Verbindung mit der von Kuhn und Winterstein identisch ist, läßt sich nach den vorliegenden Daten der Autoren nicht entscheiden.

Nach den Untersuchungen von Kuhn, Moewus und Mitarbeitern[24,25,26]) kommt den Gemischen von *cis*- und *trans*-Crocetin-dimethylester die Bedeutung zu, als Kopulationsstoffe bei Chlamydomonas eugametos zu fungieren. Kuhn, Moewus und Mitarbeiter stützten diese Annahme u. a. darauf, daß *trans*-Crocetin-dimethylester aus Safran eine Wirkung auf Dunkelkulturen von Chlamydomonas eugametos zeigt. Die Prüfung von *cis*-Crocetin-dimethylester war Kuhn und Moewus wegen des Fehlens eines entsprechenden Präparates nicht möglich.

Es besteht nunmehr die Möglichkeit festzustellen, ob der von uns dargestellte 8,8′-*cis*-Crocetin-dimethylester in den entsprechenden Mischungsverhältnissen mit der „all"-*trans*-Verbindung auf die Kopulationsfähigkeit von Dunkelkulturen von Chlamydomonas eugametos einzuwirken vermag.

Die Isomerisierung der *cis*-Verbindung zum „all"-*trans*-Crocetin-dimethylester führten wir durch Bestrahlung mit einer 500-Watt-

[22]) Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 209 (1933).
[23]) R. Kuhn u. F. Moewus, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 547 (1940).
[24]) R. Kuhn, F. Moewus u. D. Jerchel, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1541 (1938).
[25]) R. Kuhn, F. Moewus z. G. Wendt, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1702 (1939).
[26]) R. Kuhn u. F. Moewus, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 559 (1940).

Philips-Lampe bei Anwesenheit von Jod durch. Das Isomerisierungsprodukt wurde an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert, wobei Auftrennung in drei Zonen erfolgte. Das Eluat der orangefarbigen Hauptzone ergab reinen „all"-*trans*-Crocetin-dimethylester (X), der durch Spektrum, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt charakterisiert und mit natürlichem γ-Crocetin als identisch erwiesen werden konnte.

Hiermit ist die von Karrer angegebene Struktur bewiesen.

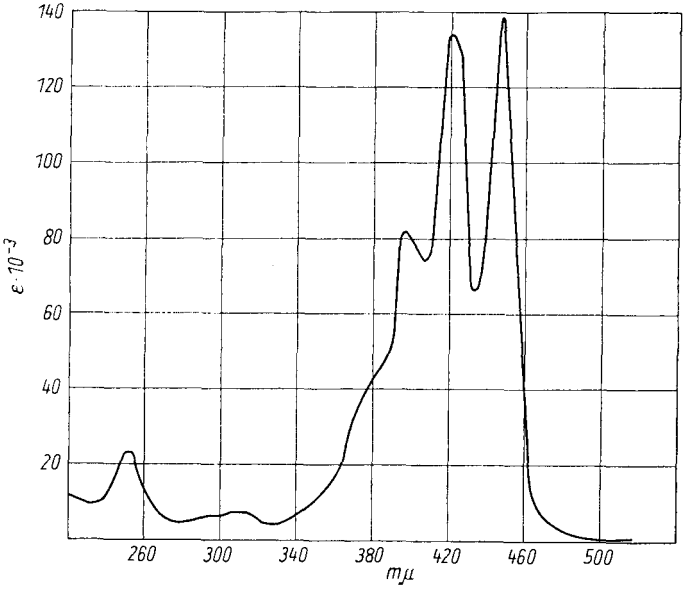


Fig. 5
„all"-*trans*-Crocetin-dimethylester (X) (in Petroläther 40—50°)

Beschreibung der Versuche*)

2,7-Dimethyl-octa-1,7-dien-4-in-3,6-diol (II) *aus α-Methylacrolein*[7])

In eine ätherische Lösung von 2 Mol Äthylmagnesiumbromid wurde 24 Stunden Acetylen eingeleitet. Das sich vom Äther abtrennende Acetylendimagnesiumbromid wurde 2-mal mit je 200 ccm abs. Äther gewaschen und mit Stickstoff in

*) Alle Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt. — Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer Mod. DU gemessen. — Die Analysen führte Herr Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, aus.

einen 2-l-Dreihalskolben gedrückt, der mit Rückflußkühler, Rührwerk und Tropftrichter versehen war. Unter lebhaftem Rühren wurden nun 140 g (2 Mol) α-Methylacrolein (frisch destilliert) langsam zugetropft. Die entstandene zähe Masse wurde noch 2 Stunden weitergerührt. Das Kondensationsprodukt wurde dann so vorsichtig mit 10-proc. Schwefelsäure zersetzt, daß die ätherische Mischung nicht ins Sieden geriet. Die saure, wäßrige Schicht wurde nach der Abtrennung der ätherischen Phase neutralisiert und noch 2-mal mit Äther ausgezogen, der gesamte Ätherextrakt neutral gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende braune Öl wog 150 g, entspr. 90% d. Th.

Beim Stehen im Kühlschrank bei +5° trat allmählich Kristallisation ein, die durch Überschichten mit 20 ccm abs. Benzol beschleunigt werden konnte. Der Kristallbrei wurde nach 3 Tagen abgesaugt und das Rohprodukt aus Benzol umkristallisiert.

Danach betrug die Ausbeute an kristallisiertem Diol (II) 90 g, entspr. 54% d. Th. Schmp. 72,5°.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,2)	Ber.	C 72,26	H 8,49
	Gef.	» 72,21	» 8,29

2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1,8-diol (III)[7])

80 g 3,6-Diol (II) wurden in 1330 ccm 96-proc. Alkohol gelöst; die Lösung wurde mit 4280 ccm 5-proc. Schwefelsäure versetzt. Diese Mischung wurde unter Rühren und Überleiten von Stickstoff 7 Stunden auf 55° (± 2°) erwärmt. Nach 1 Stunde trat Verfärbung, nach 5 Stunden Abscheidung von braungefärbten Öltröpfchen ein. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, einmal ausgeäthert, der saure wäßrige Anteil mit Soda abgestumpft und noch 2-mal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Rückstand 78 g braunes Öl, entspr. 97,5% d. Th.

$\varepsilon_{272,5}$ = 14100 (Gehalt an 1,8-Diol 60%).

Das Rohprodukt wurde im 4-fachen Volumen abs. Benzols gelöst und über Nacht stehen gelassen, wobei teilweise Kristallisation erfolgte. Der Kristallbrei wurde abgesaugt und mit Benzol nachgewaschen. Ausbeute 24,3 g kristallisiertes 1,8-Diol (III) entspr. 30,4% d. Th. Schmp. 108,5—109,5°. $\varepsilon_{272,5}$ = 23500; ε_{288} = 18800 (in Methanol).

Nach Umkristallisieren aus Benzol lag der Schmp. bei 110°.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,2)	Ber.	C 72,26	H 8,49
	Gef.	» 72,32	» 8,34

2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1,8-dial (I)

10 g 1,8-Diol (III) wurden in 1500 ccm trockenem Aceton gelöst, 150 g Mangandioxyd[9]) zugegeben und 2 Stunden bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach erfolgter Oxydation wurde filtriert, 3-mal mit je 500 ccm Aceton nachgewaschen und die schwachgelbe Lösung eingedampft. Rückstand 9,7 g Dialdehyd (I). Durch Umkristallisation aus Petroläther/Äther erhielt man 9,35 g gelbliche Nädelchen, entspr. 95,4% d. Th. Schmp. 68°. ε_{314} = 29000, ε_{330} = 26200 (in Methanol).

Eine Probe wurde zur Analyse i. V. bei 0,3 Torr und 65° sublimiert.

ε_{314} = 29200, ε_{330} = 26600 (in Methanol).

$C_{10}H_{10}O_2$ (162,2)	Ber.	C 74,05	H 6,22
	Gef.	» 73,97	» 6,16

Disemicarbazon. 80 mg Dialdehyd wurden in 10 ccm Äthanol gelöst, 2 ccm (= 0,15 g) äthanolische Semicarbazidlösung zugegeben und 2 Stunden im Sieden gehalten. Das ausgefallene Disemicarbazon wurde abfiltriert, mit Wasser, Methanol und Äther ausgewaschen. Umkristallisierungsversuche mit den üblichen Lösungsmitteln hatten keinen Erfolg.

λ_{max} = 360 mμ, 378 mμ (in Methanol).

Eine quantitative Messung war wegen der Schwerlöslichkeit des Körpers nicht möglich.

$C_{12}H_{16}O_2N_6$ (276,3)	Ber.	C 52,16	H 5,84	N 30,42
	Gef.	» 52,84	» 5,82	» 28,94

γ-*Brom-tiglinsäuremethylester* (IV)

1. 150 g Tiglinsäure (dargest. nach Buckles und Mock[14])) wurden mit 192 g Methanol und 26 ccm konz. Schwefelsäure 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Der überschüssige Methanol wurde danach vorsichtig abdestilliert und der Rückstand nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und der Ester mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und destilliert. Der als Rückstand verbliebene rohe Ester wurde destilliert und die Fraktion von 137—140° aufgefangen; Vor- und Nachlauf wurden nochmals fraktioniert. Ausbeute 118,5 g, entspr. 69% d. Th.

2. 57 g Tiglinsäuremethylester, 98 g N-Bromsuccinimid und 77 g Tetrachlorkohlenstoff wurden $2^1/_2$ Stunden unter Belichtung im Sieden gehalten. Nach 15 Min. war alles N-Bromsuccinimid in Lösung gegangen. Nach Abkühlen im Eisschrank wurde vom ausgeschiedenen Succinimid abgesaugt, mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. Der so erhaltene rohe Bromester wurde i. V. bei 24 Torr destilliert.

Vorlauf	108°	1,9 g	
Hauptfraktion. . .	109—114°	67,0 g	entspr. 69,5% d. Th.
Nachlauf	115—119°	1,7 g	

Der Ester ist stark augenreizend.

Reformatzky-Reaktion zwischen γ-Brom-tiglinsäuremethylester (IV) und Tiglinaldehyd

In einen mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührwerk versehenen Kolben wurden 22,7 g mit Jod aktiviertes Zink sowie eine Lösung von 29,2 g Tiglinaldehyd in 60 ccm abs. Benzol gegeben. Hierzu wurden 67 g γ-Bromtiglinsäuremethylester in 100 ccm abs. Benzol langsam zugetropft. Die Reaktion setzte sogleich und ohne äußere Wärmezufuhr ein. Die Tropfgeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß das Reaktionsgemisch in lebhaftem Sieden blieb. Nach Abklingen der Wärmetönung wurde noch 45 Min. im Sieden gehalten (Luftbad).

Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Abkühlen mit 200 ccm 10-proc. Essigsäure zersetzt, die benzolische Phase abgetrennt und neutral gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 46,5 g braunes Öl, entspr. 74,5% d. Th. zurück. ε_{304} = 6.000 (in Methanol). (Das Rohprodukt enthielt demnach nur 12% des gesuchten Esters). Eine nachträgliche Wasserabspaltung ist nicht erforderlich; nach den üblichen Methoden erzielt man nur einen geringen Reinigungseffekt. Der Ester besitzt einen sellerieartigen Geruch.

Zur Darstellung der Säure aus dem rohen Ester wurden 12 g des Gemisches mit einer Lösung von 5 g Natriumhydroxyd in 50 ccm Methanol 2 Stunden am

Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen und Stehen über Nacht wurde das ausgefallene Natriumsalz der Säure abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Dann wurde es in Wasser gelöst, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Beim Abdestillieren des Äthers blieb die Säure kristallin zurück.

Umkristallisieren aus Methanol ergab 1,8 g Säure, entspr. 65% d. Th. [Roh-Schmp. 147—149° (unkorr. i. V. u. N_2); ε_{293} = 41500 (in Methanol)]. Eine Probe wurde im Hochvakuum bei 115° sublimiert. Die so erhaltene Säure war rein weiß und kristallisierte in kleinen Nadeln. Schmp. 149—150° (unkorr. i. V. u. N_2); ε_{293} = 44.200 (in Methanol).

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,2) Ber. C 72,26 H 8,49
Gef. » 72,22 » 8,30

8,8'-Dehydro-crocetin-dimethylester (VII)

In einen 250-ccm-Dreihalskolben wurden 16,5 g amalgamiertes Zink gegeben und mit 10 ccm abs. Tetrahydrofuran überschichtet. 3,9 g Dialdehyd (I) wurden in 25 ccm und 28 g Bromester (IV) in 20 ccm Tetrahydrofuran gelöst. Zum Ingangsetzen der Reaktion wurde einige Tropfen der Bromesterlösung vorgelegt und schwach erwärmt, bis sich die Lösung unter Aufsieden trübte (Wurtzsche Reaktion). Nun wurden Bromester und Dialdehyd so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch im lebhaften Sieden blieb. Nach erfolgter Zugabe der Reaktionspartner wurde noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde mit 250 ccm 10-proc. Essigsäure zersetzt und mit Benzol ausgezogen. Der Eindampfrückstand (gelbes Öl) wog 17,5 g und zeigte die für das Diol (VI) erwarteten Maxima bei 277 und 295 mμ (in Methanol). Zur Entfernung der Nebenprodukte wurde das Rohprodukt 20 Min bei 160° und 0,01 Torr gehalten. Es destillierten 4,9 g farbloses Öl über.

Der Rückstand (11,7 g) wurde in 130 ccm Benzol gelöst und nach Zugabe von 2 g fester p-Toluolsulfosäure 10 Min. am absteigenden Kühler im Sieden gehalten. Die schnell abgekühlte, dunkelgefärbte Reaktionslösung wurde zur Entfernung der Sulfosäure mit Bicarbonatlösung gewaschen und eingedampft. Nun wurde in 30 ccm abs. Benzol gelöst und auf eine kurze Aluminiumoxydsäule (150 mal 30 mm) gegeben. Bei der Eluierung mit abs. Benzol befand sich der Dehydro-crocetin-dimethylester (VII) in den ersten 250 ccm des Filtrats neben dem C_{10}-Ester. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das erhaltene rötliche Öl wiederum i. Hochv. bei 0,01 Torr auf 160° erhitzt, wobei bis auf einen geringen Rückstand alles überging. Der Rückstand kristallisierte beim Erkalten nach Verreiben mit Methanol. Die erhaltenen Kristalle (75 mg) wurden abgesaugt und aus Benzol/Methanol umkristallisiert. Erhalten wurden so 57 mg feiner gelber Nädelchen. Schmp. 167—167,5° (i. V. u. N_2).

ε_{255} = 15950, ε_{296} = 12000, ε_{309} = 15300, $\varepsilon_{401,5}$ = 82200, ε_{427} = 82000 (in Petroläther).

$C_{22}H_{26}O_4$ (354,4) Ber. C 74,55 H 7,40
Gef. » 74,43 » 7,62

8,8'-cis-Crocetin-dimethylester (IX)*)

54,8 mg Dehydro-ester (VII) wurden in 7 ccm reinem Benzol gelöst und nach Zusatz von 150 mg „Lindlar"-Katalysator bis zur Aufnahme von 3,77 ccm Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Benzol i. V. verdampft und der Rückstand in 35 ccm Petroläther (50—70°) bei 50° gelöst. Nach Stehen über Nacht bei —10° hatten sich 30,5 mg der *cis*-Verbindung (IX) in Form kleiner ziegelroter Nädelchen abgeschieden.

*) Alle Manipulationen wurden im Dunkeln oder bei Rotlicht (orange Dunkelkammerlampe in mindestens 1 m Entfernung) durchgeführt.

Schmp. 146°, i. V. u. N_2; nach Verfestigung Schmp. bei 214,7° (unkorr.), entspr. 222,3° = (korr.).

Absorptionsmaxima in

Methanol	Petroläther (40—50°)	Chloroform
ε_{315} = 36900 (*cis*-peak)	ε_{314} = 39700 (*cis*-peak)	ε_{320} = 34500 (*cis*-peak)
	$\varepsilon_{397,5}$ = 60500	ε_{412} = 55500
ε_{426} = 81000	ε_{420} = 90500	ε_{434} = 78200
ε_{450} = 68000	ε_{446} = 81000	ε_{462} = 66000

Isomerisierung von 8,8'-*cis*-Crocetin-dimethylester (IX) zum „all"-*trans*-Crocetin-dimethylester (X)

30 mg der *cis*-Verbindung wurden in 75 ccm Petroläther (50—70°) gelöst, mit 2 mg Jod versetzt und 20 Min. mit einer 500 Watt-Philips-Photolampe aus 35 cm Entfernung bestrahlt. Nach dieser Zeit hatte das Verhältnis $\varepsilon_{315}/\varepsilon_{423}$ ein Minimum erreicht, wie die laufende spektrale Untersuchung zeigte.

Die Petrolätherlösung wurde mit n/10-Thiosulfatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der gelbrote Rückstand wurde in 30 ccm abs. Benzol gelöst und auf eine Aluminiumoxydsäule (330 × 33 mm, Akt. I, stand. nach Brockmann) gegeben. Zum Aufziehen verwendeten wir 500 ccm abs. Benzol; entwickelt wurde mit 1500 ccm Benzol/Chloroform-Gemisch (9:1). Hiermit erzielten wir eine Auftrennung in 3 Zonen. Von oben nach unten: gelb (sehr schwach), orange, hellgelb.

Die orange Zone wurde herausgeschnitten, mit Aceton/Chloroform-Gemisch extrahiert und die Lösung i. V. eingedampft. Durch 2-maliges Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol erhielten wir 14 mg rautenförmige rote Kristallblättchen. Schmp. wie angegeben.

Absorptionsmaxima in

Petroläther (40—50°)	Methanol	Chloroform
ε_{255} = 23200	ε_{255} = 14750	ε_{260} = 17200
ε_{315} = 6650	ε_{315} = 4500	ε_{325} = 6000
ε_{399} = 81000	—	ε_{415} = 80500
ε_{422} = 135300	ε_{428} = 113000	ε_{437} = 126000
ε_{448} = 139000	ε_{455} = 106000	ε_{465} = 120000

$C_{22}H_{28}O_4$ (356,4) Ber. C 74,12 H 7,92
Gef. » 73,66 » 7,90

Der Vergleich unseres synthetischen Präparates mit natürlichem γ-Crocetin wurde freundlicherweise von Herrn Dr. Winterstein, Hoffmann-La Roche-AG., Basel, durchgeführt. Im Mikro-Schmelzpunktsapparat nach Kofler lag der Schmp. der beiden Präparate und der Mischschmp. bei 222°.

Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg

(Eingelaufen am 3. Januar 1953)

Die Bildung von Diacetylen aus Polychlor-Verbindungen der Butanreihe

Von *Alfred Roedig* und *Alfred Kling*

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die aufbauende Enthalogenierung von Polychlor-Verbindungen[1]) waren wir verschiedentlich vor die Frage nach der ketten- oder ringförmigen Struktur der Reaktionsprodukte gestellt worden[2]).

Nachdem bei Poly- und Perchlor-polyenen der ungesättigte Charakter praktisch nur noch formal besteht und die zwischen perchlorierten C-Atomen befindliche Doppelbindung nicht mehr in der üblichen Weise (durch Halogene, katalytisch aktivierten Wasserstoff, Ozon u. dgl.) ansprechbar ist, haben wir versucht, die Kohlenstoffgerüste von Polychlor-Verbindungen durch eine Reduktion, bei der uns sekundäre Ringschließungen und Ringöffnungen am ehesten vermeidbar erschienen, zu erfassen. Hierzu erwies sich Zinkstaub in alkoholischer Lösung am geeignetsten[3]).

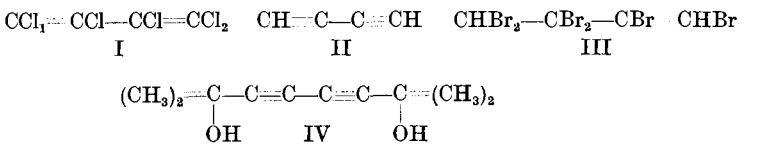
Zur Erprobung der Methode haben wir auf die bekannten, leicht zugänglichen poly- und perchlorierten Butanderivate zurückgegriffen, bei denen kein Zweifel an der Kettenstruktur möglich ist.

Von O. Fruhwirth[4]) ist kurz mitgeteilt worden, daß er Perchlorbutadien mit nascierendem Wasserstoff oder Zink in alkoholischer Lösung zum Butadien reduzieren konnte. Wir fanden demgegenüber, daß man die Reduktion unter bestimmten Bedingungen leicht auf der Stufe des Diacetylens aufhalten kann. Erhitzt man Perchlor-butadien mit Zinkstaub in Alkohol zum Sieden und treibt die gasförmigen Reaktionsprodukte mittels eines Stickstoffstromes in eine Vorlage mit Ilosvayscher Lösung, so beginnt nach kurzer Zeit die Abscheidung des roten Kupfersalzes. Butadien, welches die Ilosvaysche Lösung ungehindert passieren müßte und als 1,2,3,4-Tetrabrom-butan sehr leicht gefaßt werden kann, war nicht nachweisbar.

Das aus Perchlor-butadien (I) dargestellte Diacetylen (II) haben wir durch die Analyse des Kupfersalzes und durch Überführung in das seit langem bekannte Hexabrom-buten (III)[5]) identifiziert. Außerdem konnten wir das aus Perchlor-butadien entwickelte Gas

[1]) A. Roedig, Liebigs Ann. Chem. **569**, 161 (1950).
[2]) Siehe auch die nachfolgende Abhandlung.
[3]) Dipl.-Arbeit A. Kling, Würzburg **(1952)**.
[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1700 (1941).
[5]) F. Straus u. L. Kollek, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 1664 (1926).

grignardieren und so mittels Aceton in das schon beschriebene 2,7-Dimethyl-3,5-oktadiin-2,7-diol (IV)[6]) umwandeln.



Die Ausbeute an Diacetylen betrug bei unseren Versuchen 25% (als Hexabromid bestimmt). Die Verluste an Diacetylen, welche durch Hydrierung eintreten, sind nicht allzu hoch[7]). Die Hydrierung macht sich bei unserer Versuchsanordnung vielmehr erst zu einem Zeitpunkt bemerkbar, bei dem die Hauptmenge des Perchlor-butadiens bereits verschwunden ist[8]).

Wie die Analyse der nach verschiedenen Versuchszeiten gesammelten Kupfersalze erkennen läßt, haben wir innerhalb der ersten Stunde praktisch reines Diacetylen erhalten. Erst in den später anfallenden Niederschlägen, deren Menge viel geringer ist, hat sich das Verhältnis Cu:C stark zu Gunsten des Vinylacetylens verschoben.

	gef. mg CO_2	gef. mg CuO	mg CuO ber. aus dem CO_2-Wert für Diacetylen	Vinylacetylen
a)	53,8	48,9	48,75	—
a)	51,2	47,4	46,5	—
b)	68,8	33,8	62,3	31,2

(a) In der 1. Stunde, (b) in der 4. bis 8. Stunde anfallende Niederschläge.

Beim Eingießen der vom Zinkstaub abfiltrierten Alkohollösungen in Wasser erhalten wir nach einiger Zeit regelmäßig stechend riechende Öle, die wir nicht weiter untersucht haben. Wir vermuten, daß es sich um ungesättigte Äther handelt, die durch Addition von Alkohol an die Reduktionsprodukte entstehen und so die Ausbeute an Diacetylen beeinträchtigen.

[6]) F. Straus, L. Kollek u. H. Hauptmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1886 (1930).

[7]) Die hydrierende Wirkung, welche Zinkstaub in Alkohol auf Acetylenbindungen ausübt, wurde zuerst von F. Straus festgestellt. Liebigs Ann. Chem. **342**, 201 (1905).

[8]) F. Straus u. Mitarb. (a.a.O.) ist es erst gelungen, das von ihnen dargestellte Diacetylen aus seinem Bromierungsprodukt (III) mittels Zink und Alkohol zurückzugewinnen, als sie es auf einmal zu der Reduktionslösung zusetzten und nur kurz erwärmten. Anfangs hatten sie, wie dies auch O. Fruhwirth (a.a.O.) beim Perchlorbutadien getan hat, die Polyhalogen-Verbindung allmählich zugetropft, so daß die Konzentration daran während des ganzen Versuches gering war. Diese Bedingungen sind wegen der großen Löslichkeit des Diacetylens in Alkohol der Hydrierung so förderlich, daß nur noch Vinylacetylen und Butadien nachweisbar sind.

Wie beim Perchlor-butadien, so haben wir auch bei anderen poly- und perchlorierten Butanderivaten eine Reduktion zum Diacetylen erzielen können. Untersucht wurden Pentachlor-butadien, Heptachlor-buten, Perchlor-buten, Nonachlor-butan und Perchlor-butan, deren Darstellung wir vor kurzem beschrieben haben[9]).

Durch Zinkstaub in Alkohol werden Perchlor-butan und Perchlor-buten sehr rasch in Perchlor-butadien übergeführt, das dann langsam weiter verändert wird. Ebenso verläuft die Reduktion des Nonachlor-butans und des Heptachlor-butens bis zur Stufe des Pentachlor-butadiens außerordentlich heftig. Die Ausbeute an Diacetylen betrug hier aber nur etwa $^1/_3$ bis $^1/_4$ der bei den Perchlor-Verbindungen erreichten.

In den wasserstoffhaltigen Polychlor-butanen und -butenen war die Stellung des einzelnen H-Atoms noch ungeklärt bzw. es wurde vermutet, daß Gemische der beiden Stellungsisomeren vorliegen[9]). Eine Entscheidung der bei höheren Polychlor-Verbindungen häufig auftauchenden Frage nach dem Bindungsort einzelner H-Atome scheint uns in manchen Fällen durch das beschriebene Reduktionsverfahren möglich zu sein[10]).

Die Reduktion von Polychlor-Verbindungen mittels Zinkstaub in Alkohol ist als eine weitere, zwar sehr bequeme aber wenig ergiebige Bildungsweise von Polyacetylenen kaum bemerkenswert. Ihre Bedeutung ist jedoch nicht präparativer, sondern strukturanalytischer Art, wofür wir in der nachfolgenden Abhandlung ein überzeugendes Beispiel angeben können.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Arbeitsmethodik

Zur Reduktion der Polyhalogen-Verbindungen diente ein Schliffkolben mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler. Der Kolben stand über den Rückflußkühler mit mehreren Absorptionsvorlagen in Verbindung, die je nach dem angestrebten Ziel verschieden beschickt waren. In dem Kolben wurden jeweils 2,5 g Perchlor-butadien oder die gleiche Menge von einer der anderen Polychlor-Verbindungen mit 8 g Zinkstaub und 50 cm³ 96-proc. Alkohol zum Sieden erhitzt; während des ganzen Versuches wurde ein kräftiger Stickstoffstrom durch die Apparatur geleitet.

Bei den höher chlorierten Verbindungen (Perchlor-butan, Perchlor-buten, Nonachlor-buten und Heptachlor-buten) verlief die Primärreaktion bis zur Dien-Stufe meist außerordentlich heftig. Wir haben daher in diesen Fällen die Halogenkomponente in alkoholischer Lösung zu dem Zinkstaub, der mit etwas Alkohol überschichtet war, unter Kühlung zugetropft und mit dem eigentlichen Versuchsbeginn abgewartet, bis die heftige Reaktion vorüber war.

Nachweis des Diacetylens als Hexabrombuten

An die zuvor beschriebene Apparatur wurden 3 Vorlagen mit jeweils 1 cm³ Brom in 30 cm³ Eisessig angeschlossen. Im Falle des Perchlor-butadiens beginnt

[9]) A. Roedig, Liebigs Ann. Chem. **574**, 122 (1951).

[10]) Über diesbezügliche Versuche am Pentachlor-butadien und seinen Chlorierungsprodukten wird später gesondert berichtet.

die Abscheidung des in Eisessig ziemlich schwer löslichen Hexabrom-butens meist schon nach etwa 15 Min. Nach 3 Stunden wurden die Vorlagen abgenommen, der Eisessig möglichst weitgehend i. V. verdampft und der Rückstand mit etwas kaltem Alkohol auf eine Nutsche gebracht. Das Produkt ist dann meist schon sehr rein. Schmp. nach Umkristallisation aus Alkohol unter Benzolzusatz 181 bis 181,5°.

$C_4H_2Br_6$ (553,6)	Ber.	C 9,07	H 0,39	Br 90,54
	Gef.	» 9,05	» 0,41	» 90,51

Der Mischschmp. mit einem nach den Literaturangaben[5]) dargestellten Präparat lag bei 180,5°.

Die Ausbeute belief sich beim Perchlor-butadien auf 1,25 g (24,7%), Perchlorbuten 0,93 g (23,3%), Perchlor-butan 0,78 g (20,9%). Bei den wasserstoffhaltigen Verbindungen war sie erheblich niedriger: Pentachlor-butadien 0,45 g (7,5%), Heptachlor-buten 0,15 g (3,6%), Nonachlor-butan 0,16 g (4,7%).

Durch Verdampfen der Mutterlaugen i. V., Versetzen mit Wasser und Ausäthern wurden wechselnde Mengen von Ölen erhalten, die bei 86—94°/0,05 siedeten und vermutlich in der Hauptsache aus den wenig charakteristischen, flüssigen Bromierungsprodukten des Vinylacetylens bestanden[11]).

Darstellung und Analyse der Kupfersalze

Zur Gewinnung der Kupfersalze wurden die beiden ersten Vorlagen mit je 30 cm³ Ilosvayscher Lösung[12]) beschickt. Die dritte Vorlage enthielt verd. Schwefelsäure, woran sich nach einem Chlorcalciumrohr noch eine vierte Vorlage mit 1 cm³ Brom in 30 cm³ Chloroform anschloß. Sobald der Alkohol ins Sieden geriet, färbten sich die beiden ersten Vorlagen weinrot. Wenige Minuten darauf schieden sich rote Flocken ab. Nach etwa 2 Stunden ließ die Niederschlagsbildung stark nach, aber selbst nach 8 Stunden war mit Ilosvayscher Lösung noch eine geringe Fällung zu erzielen. In der vierten Vorlage waren nach Abdampfen des Broms und Chloroforms nur Spuren von Hexabrom-buten, aber kein 1,2,3,4-Tetrabrom-butan nachweisbar.

Zur Analyse wurde der Niederschlag auf einen Glasfiltertiegel gebracht, mit warmem Wasser gut gewaschen und im Vakuumexsiccator von der Hauptmenge des Wassers befreit. Die Zersetzung wurde in Abänderung der von J. Scheiber[13]) beim Acetylenkupfer gemachten Angaben mit heißer Chromschwefelsäure vorgenommen. Die Gase wurden darauf im CO_2-freien Stickstoffstrom durch eine siedende Lösung von Kaliumpermanganat in etwa 30-proc. Schwefelsäure getrieben und nach dem Trocknen durch ein mit Kupferoxyd beschicktes Verbrennungsrohr geleitet. Nur unter diesen Bedingungen konnte eine vollständige Oxydation erreicht werden. Das Kohlendioxyd wurde nach dem Durchgang durch ein Chlorcalciumrohr in Natronkalk aufgefangen. Das Kupfer im Zersetzungskolben wurde als Sulfid gefällt und als Kupferoxyd gewogen.

Überführung in 2,7-Dimethyl-3,5-oktadiin-2,7-diol[14])

25 g Perchlor-butadien wurden mit 200 cm³ 96-proc. Alkohol und 50 g Zinkstaub zum Sieden erhitzt. Die Gase wurden über ein Chlorcalciumrohr in 3 Vorlagen geleitet, die mit einer aus 26,4 g Äthylbromid und 6 g Magnesium bereiteten ätherischen Grignard-lösung beschickt waren. Innerhalb von 2 Stunden schied sich in den beiden ersten, mit einer Kältemischung gekühlten Vorlagen ein zähes

[11]) Vgl. K. Rengert u. H. J. Schumacher, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1028 (1940).

[12]) Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 2697 (1899).

[13]) Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3821 (1908).

[14]) Der Versuch wurde von Herrn cand. chem. Thomas Kauffmann ausgeführt.

Öl ab. Die über dem Öl stehende Ätherschicht wurde abdekantiert, mehrmals mit frischem, abs. Äther versetzt und wiederum abgegossen. Darauf wurden 20 cm³ über geglühtem Kaliumcarbonat getrocknetes Aceton zugegeben. Nach 45 Min. Rückflußkochen unter Rühren wurde die Grignard-Verbindung rasch abgesaugt, mit Äther nachgewaschen und mit verd. Schwefelsäure unter Kühlung zerlegt. Nach dem Ausäthern und Trocknen des Äthers über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt. Zurück blieb ein braunes, leicht bewegliches Öl, das beim Abkühlen teilweise erstarrte. Die vom Öl abgesaugten, gelblichen Kristalle (470 mg) hatten nach mehrfacher Umkristallisation aus Benzol den Schmp. 130°. Schmp. nach Literatur[6]) 129—130°.

Über α- und β-Perchlor-hexatrien-(1,3,5) und deren Reduktion zum Triacetylen

Von *Alfred Roedig, Gerhard Voss* und *Eduard Kuchinke*

(Mit 1 Figur im Text)

Bei der aufbauenden Enthalogenierung von Perchlor-propan oder Perchlor-propylen mittels Aluminium in Ätherlösung bildet sich, je nach den Versuchsbedingungen, ein in seiner Zusammensetzung schwankendes Gemisch verschiedener Verbindungen C_6Cl_8 und C_6Cl_6. Solange über die Konstitution dieser Stoffe keine sichere Aussage gemacht werden konnte, haben wir dieselben als α-C_6Cl_8 (Öl vom Sdp. 105°/0,1 mm), β-C_6Cl_8 (Schmp. 72°) und γ-C_6Cl_8 (Schmp. 183°) bzw. α-C_6Cl_6 (Schmp. 148°) und β-C_6Cl_6 (Schmp. 155°) unterschieden[1]).

H. J. Prins, der die aufbauende Dechlorierung am Perchlorpropylen mit Kupfer oder Kupfer-(I)-chlorid in wäßrigem Alkohol vornahm, konnte neben γ-C_6Cl_8 als primäres Kupplungsprodukt des Perchlor-propylens (I) ein C_6Cl_{10} (Schmp. 49°) isolieren, in dem er das Perchlor-hexadien-(1,5) (II) erkannte[2]). Unter den von uns angewandten schärferen Bedingungen ist das Perchlor-hexadien als Zwischenstufe nicht faßbar. Dagegen ist H. J. Prins bei seinen Versuchen weder auf α- und β-C_6Cl_8 noch auf die beiden C_6Cl_6 gestoßen.

[1]) A. Roedig, Experientia (Basel) **4**, 305 (1948).
[2]) H. J. Prins, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **68**, 419 (1949).

Bei dem γ-C_6Cl_8, das auch auf verschiedenen anderen Wegen erhalten werden kann[3]), sowie bei dem roten β-C_6Cl_6 handelt es sich nach unseren früheren Abbauversuchen um perchlorierte Fünfringe: Perchlor-methylen-cyclopenten (IV) bzw. Perchlor-fulven (V). Diese Stoffe verdanken ihre Existenz der allem Anschein nach großen Ringschlußneigung von intermediär auftretenden Perchlorpolyenen.

Wir haben deshalb unter den übrigen C_6Cl_8-Isomeren mit hoher Wahrscheinlichkeit das Perchlor-hexatrien-(1,3,5) (III) vermutet. Dafür sprachen u. a. auch die beobachteten thermischen Umlagerungen der C_6Cl_8-Isomeren (α → β → γ)[4]).

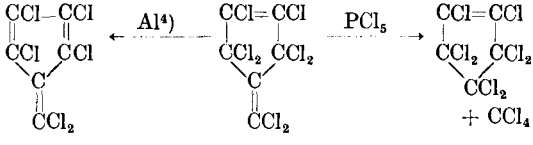
Einen Beweis dafür, daß sowohl α- als auch β-C_6Cl_8 die Konstitution des Perchlor-hexatrien-(1,3,5) besitzen, können wir nach Überwindung einiger grundsätzlicher Schwierigkeiten nunmehr erbringen.

$$2\ CCl_2{=}CCl{-}CCl_3 \xrightarrow{-2\,Cl} CCl_2{=}CCl{-}CCl_2{-}CCl_2{-}CCl{=}CCl_2$$
(I) (II)

$$CCl_2{=}CCl{-}CCl{=}CCl{-}CCl{=}CCl_2$$
(III)

$CCl_3{-}CCl{=}CCl{-}CCl{=}CCl{-}CCl_3$ (VII)

$CH{\equiv}C{-}C{\equiv}C{-}C{\equiv}CH$ (VIII)



(V) (IV) (VI)

Da die Dechlorierung des Perchlor-propylens mit Aluminium, wie oben angeführt, in der Regel zu Gemischen führt, aus denen sich reines α- und β-C_6Cl_8 nur mühsam isolieren lassen, haben wir zunächst eine Verbesserung der Darstellungsweise angestrebt. Diese gelang, indem wir die erste Stufe der Reaktion nach H. J. Prins[2]) mit Kupfer ausführten und das so leicht zugängliche Perchlorhexadien (II) der Dechlorierung mit Kaliumhydroxyd in Aceton unterwarfen. Dabei fällt ein von den übrigen Isomeren und von weiter enthalogenierten Produkten freies α-C_6Cl_8 in 90-proc. Ausbeute an.

---

[3]) H. J. Prins, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **51**, 1065 (1932); **65**, 455 (1946); J. prakt. Chem. (2) **89**, 421 (1914); L. Metz u. A. Roedig, Chemie Ing.-Techn. **21**, 191 (1949); J. A. Krynitski u. H. W. Carhart, J. Amer. chem. Soc. **71**, 816 (1949); E. T. McBee u. J. S. Newcomer, (US-Patent) C. A. **44**, 6424 (1950).

[4]) A. Roedig, Liebigs Ann. Chem. **569**, 161 (1950).

Die glatte Erzeugung der Doppelbindung mittels Kaliumhydroxyd in Aceton, die auf den ersten Blick überrascht, ist, wie wir schon vor Jahren fanden, eine ganz allgemeine Reaktionsweise von Polychlor-Verbindungen, die keine Möglichkeit zur HCl-Abspaltung besitzen[5]). Sie erweist sich von großem präparativem Nutzen, wenn, wie hier, die bei der Dechlorierung mit Metallen unvermeidliche Cyclisierung ausgeschaltet werden soll.

Das α-C_6Cl_8 lagern wir durch eine kurze Behandlung mit rauchender Salpetersäure fast quantitativ in das β-Isomere um. Indem weiterhin α-C_6Cl_8 unter dem Einfluß von Chlor bei 200° glatt in Perchlor-methylen-cyclopenten (IV) übergeführt werden kann und dieses mit Aluminium in Äther als alleiniges Reaktionsprodukt Perchlor-fulven (V) liefert, sind jetzt die früher im Gemisch anfallenden Stoffe jeder für sich gut zugänglich geworden.

Die Schwierigkeiten, welche der Konstitutionsaufklärung von Perchlor-polyenen allgemein im Wege stehen, haben ihre Ursache in der praktisch vollständigen Aufhebung der Doppelbindungsaktivität. Dazu kommt bei den C_5- und C_6-Verbindungen noch die bereits erwähnte Cyclisierungstendenz.

Auf den völlig „gesättigten" Charakter des Perchlor-butadiens hat bereits O. Fruhwirth[6]) hingewiesen. So sind weder das Perchlor-butadien noch die beiden Perchlor-hexatriene der Ozonisation oder der katalytischen Hydrierung zugänglich. Die Polymerisationsfähigkeit ist vollkommen unterdrückt; weiterhin besteht keine Möglichkeit zur Bromaddition und zur Dien-Synthese. Stuart-Briegleb-Modelle[7]) dieser Körper lassen einen nicht ebenen Bau mit weitgehender Verdrehung der π-Elektronenebenen gegeneinander (Verdrehungswinkel 45°) erkennen, woraus auf eine erhebliche Konjugationsstörung geschlossen werden darf. Auch gegen konz. Mineralsäuren und gegen wäßrige Alkalien sind diese Perchlor-polyene selbst in der Hitze recht beständig. Nur beim Erwärmen mit alkoholischen Alkalien werden sie leicht aber in zunächst wenig durchsichtiger Weise abgebaut.

Mit methanolischer Kalilauge erhielten wir aus β-C_6Cl_8 u. a. eine kristalline Substanz vom Schmp. 80°, deren Analyse die Formel $C_9H_{10}O_4Cl_4$ nahelegt. Demnach könnte es sich um den Methylester einer zweifach methoxylierten Polychlorcarbonsäure $C_5HCl_4(OCH_3)_2(COOCH_3)$ handeln.

Anfangs hatten wir gehofft, mit flüssigem Chlor unter Druck, was ja beim Perchlor-butadien noch durchaus erfolgreich war[8]), einen Nachweis für die Existenz von 3 Doppelbindungen im α- und im

[5]) Siehe Dipl.-Arbeit K. Wöhlisch, Würzburg **1952**, „Untersuchungen über den Einfluß von Aceton auf die alkalische Dechlorierung von Polychlor-Verbindungen".

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1700 (1941).

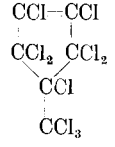
[7]) Fortschr. chem. Forsch. **1**, 642 (1950).

[8]) A. Roedig, Liebigs Ann. Chem. **574**, 122 (1951).

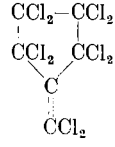
β-C_6Cl_8 erbringen zu können. Zu unserer Enttäuschung mußten wir aber feststellen, daß beide Verbindungen C_6Cl_8 sich diesem Vorhaben durch Chlorolyse und Ringschluß entziehen.

An Reaktionsprodukten isolierten wir neben Perchlor-äthan und Perchlor-methylen-cyclopenten (IV) ein Öl von der Zusammensetzung C_6Cl_{10}. Immerhin ist die Bildung von Perchlor-äthan, da längere aliphatische Ketten bei dem Versuch der Perchlorierung stets chlorolytisch gespalten werden[8, 9]), als Anhaltspunkt für das Vorliegen nichtcyclischer Verbindungen zu bewerten. Das C_6Cl_{10}, welches nicht ganz rein erhalten werden konnte, ist vermutlich mit der von H. J. Prins auf anderem Wege erhaltenen und als Perchlor-hexadien-(2,4) (VII) angesprochenen Verbindung identisch[2, 10]).

Ähnliche Erfahrungen machten wir übrigens auch bei der flüssigen Druckchlorierung von Perchlor-hexadien-(1,5) (II). Wir erhielten dasselbe schwer trennbare Gemisch von Perchlor-methyl-cyclopenten (Schmp. 132°) (IX) und Perchlor-methylen-cyclopentan (Schmp. 39°) (X), auf das wir früher schon bei der Einwirkung von flüssigem Chlor auf Perchlor-methylen-cyclopenten (IV) gestoßen waren[4]).



(IX)



(X)

Wie ausgeprägt die Ringschlußneigung ist, beweist ferner die chlorierende Spaltung mit Phosphorpentachlorid. Diese lieferte nicht, wie man erwarten sollte, 3 Mole Perchlor-äthan, sondern Perchlor-cyclopenten (VI) und Tetrachlorkohlenstoff. Eben dieselben Abbauprodukte entstehen unter den gleichen Bedingungen auch aus Perchlor-methylen-cyclopenten (IV).

Dementsprechend erhielten wir bei der thermischen Zersetzung von α- und β-C_6Cl_8, Perchlor-hexadien-(1,5) und Perchlor-methylen-cyclopenten ein und dasselbe Pyrolyseprodukt, nämlich Perchlorbenzol.

Schon beim Erwärmen mit rauchender Salpetersäure findet nach der rasch verlaufenden sterischen Umlagerung (α → β) eine

[9]) E. T. McBee u. Mitarb., Ind. Engng. Chem. **33**, 176 (1941); **41**, 809 (1949); H. B. Hass u. Mitarb., Ind. Engng. Chem. **35**, 317 (1943); J. A. Krynitski u. H. W. Carhart, J. Amer. chem. Soc. **71**, 816 (1949).

[10]) Leider glückte es uns nicht, die Verbindung nach den Angaben von H. J. Prins darzustellen.

allmähliche Cyclisierung ($\beta \rightarrow \gamma$) statt. Das Perchlor-methylen-cyclopenten wird dann, in dem Maße wie es sich bildet, rasch zu Dichlormaleinsäure abgebaut.

Trotz der chemischen Indifferenz und dem Umlagerungsbestreben von α- und β-C_6Cl_8 ist es uns schließlich gelungen, einen Beweis für die Kettenstruktur dieser Verbindungen zu liefern. Wir bedienten uns zu diesem Zweck des oben beschriebenen Reduktionsverfahrens[11]).

Wenn das Perchlor-butadien bei der Behandlung mit Zinkstaub in Alkohol Diacetylen ergab, so war im Falle des Perchlor-hexatriens als Reduktionsprodukt Triacetylen (VIII) zu erwarten. Tatsächlich erhielten wir beim Einleiten der aus α- und β-C_6Cl_8 entwickelten Gase in eine Ilosvaysche Lösung ein gelb- bis ziegelrotes Kupfersalz. Mit ammoniakalischer Silbersalzlösung entstand eine schokoladenbraune Fällung.

Das Triacetylen ist erst kürzlich durch Arbeiten von W. Hunsmann[12]) und gleichzeitig von E. R. H. Jones[13]) bekanntgeworden. W. Hunsmann ermittelte die Zusammensetzung des äußerst zersetzlichen Polyacetylens durch die Analyse des Silbersalzes. Wir führten die Analyse an dem noch feuchten Kupfersalz mit heißer Chromschwefelsäure durch.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, bildet sich zunächst reines Triacetylen. Die Ausbeute daran ist jedoch gering.

	Versuchsdauer	gef. mg CO_2	gef. mg CuO	mg CuO ber. aus dem CO_2-Wert für Triacetylen	Vinyldiacetylen
a)	75′	36,0	21,5	21,6	—
a)	75′	45,0	25,0	27,05	—
b)	70′	26,2	15,4	15,8	—
b)	70′	26,6	16,3	16,0	—
b)	90′	47,9	23,9	28,8	14,5
b)	120′	64,5	31,4	38,9	19,5
b)	120′	50,0	23,5	30,1	15,1
c)	75′	14,75	8,5	8,8	—

(a) α-Perchlor-hexatrien; (b) β-Perchlor-hexatrien; (c) Perchlor-hexadien-(1,5)

Die Verluste sind zum großen Teil auf die Bildung von Vinyl-diacetylen und noch höher hydrierten Produkten zurückzuführen. Die Reduktion der Perchlorhexatriene verläuft merklich langsamer als die des Perchlor-butadiens. Da sich Triacetylen ebenso wie Diacetylen in Alkohol beträchtlich löst, ist es der hydrierenden Wirkung des Reaktionsmediums zu lange ausgesetzt. Vermutlich spielt aber auch die Addition von Alkohol an die stark ungesättigten Reduktionsprodukte als Nebenreaktion eine nicht unerhebliche Rolle.

[11]) Liebigs Ann. Chem. **580**, 20 (1953).
[12]) Chem. Ber. **83**, 213 (1950).
[13]) J. chem. Soc. (London) **1950**, 754.

Um jede Unsicherheit in unserem Konstitutionsbeweis auszuschließen, haben wir uns noch bemüht, das aus α- und β-C_6Cl_8 entwickelte Triacetylen in einem organischen Derivat zu erfassen. Da die Bromierung des Triacetylens zu unbekannten, in der Hauptsache öligen Produkten führt, kam dafür nur die Grignard-Reaktion in Betracht. Diese gelang erst, nachdem wir größere Mengen des Kupfer-triacetylens gesammelt hatten. Nach Zersetzung desselben mit Kaliumcyanid-Lösung ließ sich das in Äther aufgenommene Triacetylen mit Äthyl-magnesium-bromid und Cyclohexanon in das von F. Bohlmann[14]) beschriebene Bis-[1-oxy-cyclohexyl-(1)]-triacetylen überführen. Die Analyse und der Schmelzpunkt (164°) stimmten mit den Angaben der Literatur überein.

Mit der zuvor geschilderten Reduktionsmethodik glauben wir allgemein eine Unterscheidung zwischen der Ketten- und Ringstruktur von Polychlor-Verbindungen[15]) herbeiführen zu können, welche die Gefahr von sekundären Strukturänderungen weitgehend ausschließt.

Wie aus den Perchlor-hexatrienen, so konnten wir auch aus dem Perchlor-hexadien-(1,5) (II) Triacetylen darstellen. Andererseits gaben nachgewiesenermaßen cyclische Verbindungen bei der Behandlung mit Zinkstaub in Alkohol keine Spur einer Fällung mit Ilosvayscher Lösung. Untersucht wurden bisher Perchlor-cyclopenten (Schmp. 40°), Perchlor-cyclopentadien (Sdp. 236°), Perchlor-methylen-cyclopenten (Schmp. 183°), Perchlor-methyl-cyclopenten (Schmp. 132°), Perchlor-fulven (Schmp. 153°) und Perchlorbenzol (Schmp. 227°).

Im Falle des Perchlor-benzols wurde Pentachlor-benzol in 70-proc. Ausbeute isoliert. Die Reduktionsprodukte der übrigen cyclischen Verbindungen haben wir nicht weiter untersucht.

In diesem Zusammenhang sei auf Beobachtungen hingewiesen, die von anderer Seite bei der Reduktion cyclischer Polychlor-Verbindungen gemacht wurden. So hat bereits Zinin[16]) aus dem α-Hexachlor-cyclohexan mit Zinkstaub in Alkohol Benzol erhalten. Dieser Versuch wurde neuerdings von R. Riemschneider und G. Ottmann[17]) wiederholt. Auch bei der Reduktion von ζ-Hexachlor-cyclohexan erhielten diese Autoren ein cyclisches Produkt, nämlich 1,4-Dichlor-cyclohexadien.

Nach unseren Versuchen kann somit kein Zweifel bestehen, daß es sich sowohl bei dem α- als auch bei dem β-C_6Cl_8 um ein Perchlorhexatrien-(1,3,5) handelt. Dies tut in überzeugender Weise auch ein

[14]) Chem. Ber. **84**, 785 (1951).
[15]) Auszunehmen sind cyclische Verbindungen mit zwei- und mehratomiger Seitenkette.
[16]) Z. **1871**, 284.
[17]) Z. Naturforsch. **5b**, 307 (1950).

Vergleich der UV-Absorptionsspektren dieser Verbindungen mit denen von Perchlor-butadien und dem cyclischen γ-C_6Cl_8 (Fig. 1) dar.

Der Verlauf der Absorptionskurven des Perchlor-butadiens und der beiden Perchlor-hexatriene zeigt weitgehende Übereinstimmung; nur ist die Absorption der Perchlor-hexatriene, dem Mehrgehalt einer Doppelbindung und zweier Cl-Atome entsprechend, etwas höher und langwelliger. Auffällig ist, daß die Intensität der Perchlor-hexatriene zwar größer ist, die Maxima selbst aber

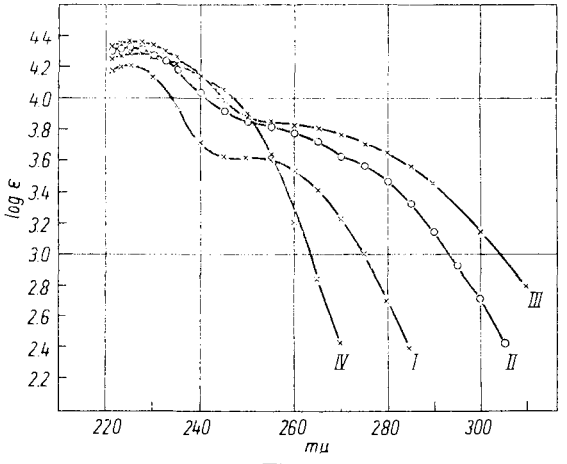


Fig. 1
UV-Absorptionsspektren in Alkohol; I Perchlor-butadien; II β-Perchlor-hexatrien; III α-Perchlor-hexatrien; IV Perchlor-methylen-cyclopenten

ungefähr bei der gleichen Wellenlänge zu finden sind wie beim Perchlor-butadien (Hauptmaximum um 225 mμ, angedeutetes Maximum um 250 mμ), während sonst bei Polyenen mit jeder hinzukommenden Doppelbindung nicht nur eine Erhöhung, sondern auch eine beträchtliche Rotverschiebung des Maximums verbunden ist[18]).

Was nun die Stereoisomerie der beiden Perchlor-hexatriene betrifft, so wollen wir von einer Zuordnung der Verbindungen zu einer der denkbaren *cis-trans*-isomeren Formen noch absehen. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß das flüssige α-C_6Cl_8 überhaupt keine definierte Raumform darstellt. Es könnte auch ein Gemisch von Rotationsisomeren vorliegen, das sich bei geeigneter Anregung in die sterisch einheitliche, kristalline β-Form umlagert[19]).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zu Dank verpflichtet, ebenso der Firma Chloberag (Rheinfelden) für die Überlassung von Chemikalien.

[18]) A. Smakula, Angew. Chem. Ausg. A **47**, 657 (1934); K. W. Hausser, R. Kuhn, A. Smakula, Z. physik. Chem. Abt. B **29**, 363 (1935).

[19]) Versuche zur Klärung dieser Frage sind mit W. Lüttke (Freiburg i. Br.) in Angriff genommen worden.

Beschreibung der Versuche

Ausgangsmaterialien

Perchlor-hexadien-(1,5) wurde nach den Angaben von H. J. Prins aus Perchlor-propylen mit Kupferbronze in Methanol gewonnen[2]). Das Perchlor-propylen stellten wir uns aus Perchlor-äthylen und Chloroform nach Org. Synth. (Collective Volume) II, 312 her, indem wir aus dem dabei gebildeten Heptachlor-propan in Anlehnung an die Vorschrift von P. Fritsch[20]) mittels alkoholischer Kalilauge HCl abspalteten.

α-*Perchlor-hexatrien* (III)

42,7 g Perchlor-hexadien (0,1 Mol) werden in 250 cm³ Aceton gelöst. Man tropft dann 100 cm³ genau 2n-alkoholische Kalilauge zu, wobei die Temperatur nicht über 40° steigen darf. Darauf wird vom Kaliumchlorid abgesaugt, der Alkohol und das Aceton i. V. größtenteils vertrieben und der Rückstand mit Wasser und Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen des Äthers über Natriumsulfat wird der Äther verdampft und das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Dabei erhält man 2—2,5 g eines Vorlaufes vom Sdp. 33—43°/0,02[21]) und 30—33 g eines schwach gelblichen bei 88—90°/0,02 übergehenden Öles.

C_6Cl_6 (355,6)	Ber. C 20,26	H 0,00
	Gef. » 20,49	» 0,00

Die Refraktion $n_D^{20} = 1{,}5770$ stimmt mit der eines aus Perchlor-propylen und Aluminium nach der früheren Methode[4]) dargestellten Präparates gut überein.

An Stelle von alkoholischer Kalilauge kann auch festes Ätzkali verwendet werden. In diesem Fall gibt man zu der Lösung von 42,7 g Perchlor-hexadien in 250 cm³ Aceton 6 g unzerkleinerte KOH-Plätzchen und rührt kräftig. Nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung allmählich dunkel. Man sorgt dafür, daß die Temperatur nicht über 30° steigt und rührt insgesamt 2 Stunden. Aufarbeitung wie vorher.

β-*Perchlor-hexatrien* (III)

10 g α-Perchlor-hexatrien werden mit 10 cm³ rauch. Salpetersäure am Rückfluß auf dem Drahtnetz ½ Stunde lang kräftig erhitzt. Darauf wird die Salpetersäure mit konz. Salzsäure vertrieben. Der ölige Rückstand, der nicht vollständig vom Wasser befreit zu sein braucht, erstarrt beim Abkühlen zu einem Kristallbrei. Nach dem Absaugen wird auf Ton getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 72°. Ausbeute 7—8 g.

Der Mischschmp. mit einem aus Perchlor-propylen gewonnenen Präparat[4]) ergibt keine Depression.

Perchlor-methylen-cyclopenten (IV)

In 10 g α-Perchlor-hexatrien leitet man bei 200—220° so lange Chlor ein, bis die Masse beim Abkühlen erstarrt (etwa eine Stunde). Umkristallisation aus Alkohol unter Benzolzusatz. Schmp. 183°. Ausbeute 8—9 g.

Einwirkung von methanol. KOH auf β-Perchlor-hexatrien

4 g β-Perchlor-hexatrien wurden mit 150 cm³ etwa 1n-methanolischer Kalilauge eine Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen vom Kaliumchlorid destillierte man den größten Teil des Lösungsmittels ab und nahm mit

[20]) Liebigs Ann. Chem. **297**, 314 (1897).

[21]) Nach Untersuchungen von K. Wöhlisch (Dipl.-Arbeit, Würzburg **1952**), handelt es sich um ein Gemisch von Diacetonalkohol und Mesityloxyd.

Wasser und Äther auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers blieben 1,6 g eines gelben Öles zurück, das nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank Kristalle abschied; nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methanol Schmp. 80°.

$C_9H_{10}O_4Cl_4$ (323,9)	Ber.	C 33,36	H 3,11	Cl 43,77
	Gef.	» 33,31	» 3,12	» 43,47

Einwirkung von Chlor auf α-Perchlor-hexatrien

20 g α-Perchlor-hexatrien wurden mit 30 cm³ flüssigem Chlor 3 Tage lang in einem Bombenrohr dem Tageslicht ausgesetzt. Nach Öffnen des Rohres und Vertreiben des Chlors durch Stickstoff bei 50° sublimierten aus dem Rückstand beim Erwärmen i. V. Kristalle heraus, die im Mischschmp. mit Perchlor-äthan (185°) keine Erniedrigung zeigten. Die Vakuumdestillation des Rückstandes lieferte zwei Fraktionen: 1. 104—106°/0,05 6,9 g; 2. 120—130°/0,05 5,7 g. Fraktion 1 erstarrte beim Stehen im Eisschrank zu einem Kristallbrei. Durch mehrfache fraktionierte Kristallisation aus Methanol wurden daraus 2,3 g β-Perchlor-hexatrien (Schmp. 71°) und 0,9 g Perchlor-methylen-cyclopenten (IV) vom Schmp. 183° erhalten. Weitere 0,6 g der Verbindung vom Schmp. 183° schieden sich aus Fraktion 2 ab, nachdem diese einige Tage bei 0° aufbewahrt worden war. Das von den Kristallen abgesaugte Öl der Fraktion 2 wurde noch zweimal i. V. destilliert, bis darin keine Kristalle von IV mehr zur Ausscheidung kamen. Das fast farblose Öl siedete dann bei 110°/0,01 $n_D^{18} = 1{,}5862$.

C_6Cl_{10} (426,6)	Ber.	C 16,89	H 0,00	Cl 83,11
	Gef.	» 17,56, 17,32	» 0,00, 0,13	» 82,30

Die Analyse läßt noch geringe Beimengungen von C_6Cl_8 erkennen. In der Literatur wird für Perchlor-hexadien-(2,4) (?) die Refraktion $n_D^{25} = 1{,}5886$ angegeben[2]).

Der gleiche Versuch am β-Perchlor-hexatrien ausgeführt, lieferte dieselben Reaktionsprodukte.

Einwirkung von Chlor auf Perchlor-hexadien-(1,5)

5 g Perchlor-hexadien-(1,5) vom Schmp. 49° wurden mit 7 cm³ flüssigem Chlor 4 Tage lang im Bombenrohr belassen. Nach Verjagen des Chlors erstarrte die Masse vollständig. Sie wurde in Petroläther gelöst und die Lösung i. V. bis auf etwa die Hälfte eingeengt. Die dabei anfallenden sehr unscharf schmelzenden Kristalle (1,4 g) wurden mehrmals aus Methanol gereinigt, zuletzt unter Benzolzusatz. So wurden schließlich 0,3 g reines Perchlor-methyl-cyclopenten vom Schmp. 132—133° erhalten. Mischschmp. mit einem nach H. J. Prins[2]) dargestellten Präparat 132,5°.

Zur Gewinnung von Perchlor-methylen-cyclopentan wurde die restliche Petrolätherlösung eingedampft und der Rückstand einer Destillation bei 0,2 mm im Säbelkolben unterworfen. Das erstarrte Destillat (2,7 g) löste man in möglichst wenig warmem Petroläther und ließ die Lösung einige Tage im Eisschrank stehen. Die abgeschiedenen Kristalle zeigten den Schmp. 39°, der sich auch nach dem Umkristallisieren aus Methanol nicht mehr änderte. Mischschmp. mit einer auf andere Weise[4]) erhaltenen Probe 38—39°.

Umsetzungen mit Phosphorpentachlorid

Die Substanzen wurden mit der doppelten Gewichtsmenge an PCl_5 3 Stunden in einem Bombenrohr auf 300° erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Rohr stark gekühlt und der Inhalt mit Eisstückchen versetzt. Das abgeschiedene Öl wurde mit $CaCl_2$ getrocknet.

Ausgehend von 5 g α- oder β-Perchlor-hexatrien wurden aus dem Öl 0,25 g Tetrachlorkohlenstoff vom Sdp. 75—77° abdestilliert. Der Rückstand erstarrte bei scharfer Kühlung vollständig. Schmp. nach Reinigung aus Methanol 40°. Mischschmp. mit Perchlor-cyclopenten 39,5°.

Ein Versuch mit Perchlor-methylen-cyclopenten zeitigte das gleiche Ergebnis.

Thermische Zersetzungen

Jeweils 1—2 g der Substanzen wurden im Einschlußrohr 2 Stunden lang auf 350° erhitzt. Beim Öffnen der Rohre entwich Chlor.

Bei Beschickung der Rohre mit α- oder β-Perchlor-hexatrien, Perchlor-hexadien-(1,5) oder Perchlor-methylen-cyclopenten wurden Öle erhalten, aus denen sich lange Nadeln von Perchlor-benzol in großer Menge abschieden. Schmp. nach Umkristallisation aus Benzol 226°.

Abbauversuche mit rauch. Salpetersäure

5 g β-Perchlor-hexatrien vom Schmp. 72° wurden mit 30 cm³ rauch. Salpetersäure 5 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Darauf wurde die salpetersaure Lösung von dem unveränderten Öl (3,5 g) abgetrennt und die Salpetersäure durch konz. Salzsäure vertrieben. Der Rückstand wurde in einem Gemisch von Äther und Petroläther aufgenommen, die Lösung gut getrocknet und im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure vorsichtig eingeengt. Dabei schieden sich 0,8 g farblose Kristalle ab, die nach der Sublimation i. V. von 0,2 mm den Schmp. 121° zeigten. Mischschmp. mit Dichlormaleinsäure anderer Herkunft[22]) 119,5°.

Bei einem in analoger Weise an Perchlor-methylen-cyclopenten (Schmp. 183°) durchgeführten Versuch wurde neben reichlichen Mengen von Perchlor-methylen-cyclopenten-dion (Schmp. 231°)[4]) ebenfalls Dichlormaleinsäure erhalten.

Reduktionsversuche mit Zinkstaub in Alkohol

Die Versuchsanordnung war die in der vorangegangenen Abhandlung beschriebene[11]).

Jeweils 2,5 g Polychlor-Verbindung wurden in 50 cm³ Alkohol mit 8 g Zinkstaub behandelt.

Bei Beschickung der Apparatur mit Perchlor-cyclopenten, Perchlor-cyclopentadien, Perchlor-methylen-cyclopenten, Perchlor-methyl-cyclopenten, Perchlor-fulven und Perchlor-benzol war in der Ilosvayschen Lösung innerhalb von 5 Stunden keinerlei Niederschlag aufgetreten.

Im Falle des α- und β-Perchlor-hexatriens und des Perchlor-hexadiens-(1,5) begann nach etwa 15—20 Min. die Abscheidung von anfangs gelbroten, später ziegelroten Flocken.

Die Analyse der Kupfersalze wurde in der zuvor angegebenen Weise durchgeführt[11]). Die Zersetzung der Kupfersalze geht aber leichter vor sich als beim Diacetylen. Etwa 15 cm³ auf 100° erwärmte Chromschwefelsäure wurden auf einmal in den Zersetzungskolben gegeben und nach dem Ablauf der heftigen Reaktion wurde noch etwa 10 Min. erhitzt. Nur die innerhalb der ersten 60 bis 75 Min. anfallenden Niederschläge lieferten für Triacetylen stimmende Werte.

[22]) H. Simonis, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 2084 (1899); A. Salmony u. H. Simonis, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2582 (1905).

Beim Perchlor-hexadien ist die Reduktion mit nebenher gehender Cyclisierung und Dechlorierung verbunden (Rotfärbung durch Bildung von Perchlor-fulven). Um in den Besitz von zur Analyse ausreichenden Menge an Triacetylenkupfer zu kommen, muß daher der oben genannte Ansatz verdoppelt werden.

Bis-[1-oxy-cyclohexyl-(1)]-triacetylen. 130 g Perchlor-hexatrien wurden portionsweise wie üblich mit Zinkstaub und Alkohol reduziert. Die mit Ilosvayscher Lösung anfallenden Niederschläge wurden gesammelt und unter Wasser, das mit Äther überschichtet war, aufbewahrt. Durch Zugabe von Kaliumcyanid wurde das Kupfersalz zersetzt und das frei werdende Triacetylen in Äther aufgenommen. Eine Gehaltsbestimmung mit n/10 $AgNO_3$-Lösung ergab 9 mg/cm³. Zu 100 cm³ der ätherischen Triacetylenlösung wurde etwas weniger als die theoretisch erforderliche Menge an Äthylmagnesium-bromid in Äther langsam zugegeben und anschließend unter Rühren noch 2 Stunden im Sieden gehalten. Beim Stehen über Nacht hatte sich ein dickes, zähflüssiges Öl abgeschieden. Man dekantierte die Ätherlösung vom Öl ab und fügte etwas weniger als die berechnete Menge an reinstem Cyclohexanon in ätherischer Lösung zu. Darauf wurde unter Rühren noch eine Stunde am Rückfluß erwärmt. Nach der Zersetzung mit Eiswasser unter Zusatz von Essigsäure wurde die Ätherlösung getrocknet und eingedunstet. Die zurückbleibende schmierige, braune Masse wurde in Benzol aufgenommen. Nach Zugabe von Petroläther schieden sich braune Flocken ab, die durch mehrmalige Umkristallisation aus Benzol unter Zusatz von Tierkohle gereinigt wurden. Farblose Kristalle vom Schmp. 163,5—164°.

$C_{18}H_{12}O_2$ (260,0)	Ber.	C 79,96	H 8,20
	Gef.	» 80,88, 81,30	» 8,05, 8,15

Der Schmp. und das Ergebnis der Elementaranalyse stimmen mit den Angaben von F. Bohlmann[14]) überein, der den C-Wert, infolge einer sehr schwer abtrennbaren Verunreinigung durch Bis-[cyclohexen-(1)-yl-(1)]-triacetylen, ebenfalls etwas zu hoch fand.

Der Versuch führt, gleichgültig ob man ihn mit α- oder β-Perchlor-hexatrien ausführt, zu völlig übereinstimmenden Ergebnissen.

Reduktion von Perchlor-benzol. 20 g Perchlor-benzol wurden mit 50 g Zinkstaub und 150 cm³ Alkohol 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Absaugen vom Zink kristallisierten beim Abkühlen etwa 15 g unverändertes Perchlor-benzol aus. Aus dem Filtrat wurde durch Zugabe von Wasser das Pentachlor-benzol ausgefällt. Nach Umkrist. aus Methanol Schmp. 78—79° 3 g. Identifizierung durch Überführung in Nitro-pentachlor-benzol (Schmp. 145—146°)[23]).

UV-Absorptionsspektren

Die Spektren wurden mit dem Beckman-Quarz-Spektrophotometer DU aufgenommen. Zur Messung gelangten nur sorgfältig gereinigte Substanzen in $4{,}5 \cdot 10^{-5}$ molarer alkoholischer Lösung.

[23]) A. F. Holleman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **44**, 851 (1925).

Optische Aktivität und chemische Konstitution, 2. Mitteilung: Mono-kernsubstituierte Dibenzalverbindungen des (+)-3-Methylcyclohexanons

Von *Friedrich Nerdel, Bernhard Gnauck* und *Günter Kresze*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg)

(Eingelaufen am 12. Januar 1953)

In der 1. Mitteilung[1]) waren in Erweiterung der Kuhnschen Theorie der optischen Aktivität Postulate aufgestellt worden, die bei optisch-aktiven Phenylverbindungen den Einfluß von Kernsubstituenten auf den Drehwert beschreiben sollten. Zur Prüfung dieser Postulate hatten sich Dibenzalverbindungen des (+)-3-Methylcyclohexanons (I) als besonders geeignet erwiesen. An ihnen konnten vor allem folgende Regeln verifiziert werden:

1. Mesomere wie induktive Effekte von Kernsubstituenten beeinflussen den Drehwert von optisch-aktiven Phenylverbindungen, die Wirkung mesomerer Effekte ist im allgemeinen die größere.

2. Effekte von Donorgruppe (gleich, ob induktiv oder mesomer) verschieben den Drehwert in der einen Richtung im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung, Effekte von Acceptorgruppen in der anderen Richtung.

3. Anomale Dispersion tritt bei Verbindungen — außerhalb der Absorptionsstellen — auf, denen man 2 Anregungszustände mit entgegengesetzt gerichtetem elektrischen Übergangsmoment Grundzustand → Anregungszustand zuschreiben kann. Der dem energieärmeren Anregungszustand zugeordnete Übergang muß dann die kleinere, der dem energiereicheren Anregungszustand zugeordnete die größere Übergangswahrscheinlichkeit besitzen.

Zur weiteren Prüfung wurden jetzt Dibenzalverbindungen des (+)-3-Methylcyclohexanons (I) untersucht, bei denen eine Benzalgruppe in m- oder p-Stellung substituiert, die andere unsubstituiert war. Ausgangsmaterial war Poleiöl[2]), aus dem durch fraktionierte Destillation (+)-Pulegon, $[\alpha]_D^{20}+21{,}89$ bis $22{,}11^0$ (flüssig) gewonnen wurde. Von den verschiedenen Spaltungsmethoden des

[1]) F. Nerdel u. G. Kresze, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **56**, 234 (1952).

[2]) Der Firma Haarmann & Reimer, Holzminden (Westf.), danken wir für freundliche Überlassung des Poleiöls.

Pulegons[3]) erwies sich das Verfahren von Rupe[3]) am günstigsten, durch Modifikation der Versuchsbedingungen konnte die Ausbeute an I dabei auf 76% gesteigert werden. Das 6-Benzal-3-methylcyclohexanon (II), von dem aus die meisten der „unsymmetrischen" Dibenzalverbindungen dargestellt wurden, kann aus I in Analogie zur Monobenzalverbindung des Cyclohexanons gewonnen werden. Arbeiten in Alkohol nach Wallach[4]) gibt nur geringe Ausbeuten, glatt erfolgt die Bildung von II nach dem Verfahren von Vorlaender[5]) in verd. wäßriger Lösung mit 0,3-proc. NaOH. Falls die Reaktionsdauer auf 30—40 Tage erhöht wird, steigt die Ausbeute auf 95%. Verringerung der NaOH-Konzentration oder Schütteln auf der Maschine führt — im Gegensatz zu den Ergebnissen beim Cyclohexanon — keine bevorzugte Bildung des Aldols, 6-[α-Oxybenzyl]-3-methylcyclohexanon, herbei, dagegen konnte diese Verbindung beim 3-tägigen Stehen einer üblichen Reaktionslösung bei tieferer Temperatur gewonnen werden. — Analog II ist auch die Mono-p-chlorbenzalverbindung von I darstellbar. — Die unsymmetrischen Dibenzalverbindungen wurden aus II mit den betreffenden Benzaldehyden in Methanol mit Natriummethylat dargestellt, glatt und schnell verläuft die Reaktion nur bei negativ substituierten Aldehyden.

Die Molekularrotationen der unsymmetrischen Dibenzalverbindungen in Benzol, Aceton und Chloroform sind in den Tab. 1—3 zusammengefaßt. Aus diesen Zusammenstellungen geht als erstes hervor, daß die — bei den symmetrischen Dibenzalverbindungen gefundene — Unabhängigkeit der Reihenfolge der Drehwerte vom Lösungsmittel hier nicht mehr vorliegt. Nach dem Kernsubstituenten der 2-Benzalgruppe geordnet, ergibt sich vielmehr die Folge:

in Benzol $\quad$ m-Cl $>$ p-NO_2 $>$ p-Br, p-Cl, p-J, H,

in Aceton $\quad$ m-Cl, p-Cl, p-J, p-NO_2 $>$ p-Br $>$ H,

in Chloroform $\quad$ p-NO_2, m-Cl $>$ p-J, p-Br, p-Cl, H.

---

[3]) O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **289**, 338 (1896); N. Zelinski, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1532 (1897); Kondakow, J. prakt. Chem. **261**, 477 (1900); H. Rupe u. K. Glenz, Liebigs Ann. Chem. **436**, 202 (1924); H. Rupe u. E. Kambli, Liebigs Ann. Chem. **459**, 206 (1927); O. Wallach, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 3338 (1899), Liebigs Ann. Chem. **289**, 340 (1896); G. Leaf, A. R. Todd u. S. Wilkinson, J. chem. Soc. (London) **1942**, 185.

[4]) O. Wallach, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 1595 (1896); vgl. auch A. Haller, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **136**, 122 (1903), A. Haller u. P.-Th. Muller, Bull. Soc. chim. France (3) **27**, 781 (1902) und M. Tétry, Bull. Soc. chim. France (3) **27**, 302 (1902).

[5]) D. Vorländer u. K. Kunze, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2078 (1926).

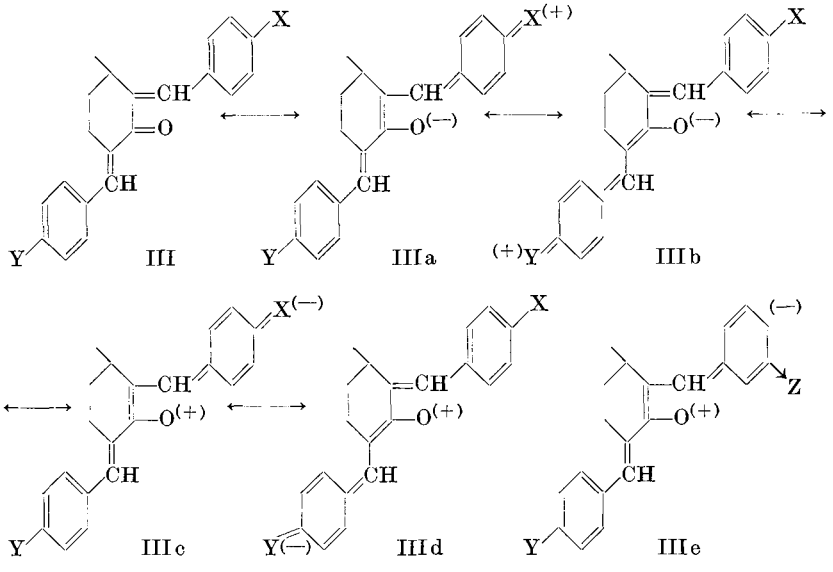
Anomale Rotationsdispersion tritt auf

in Benzol bei p-Cl, p-J und H (Minimum),

in Chloroform bei H (Minimum) sowie p-Br und p-J (Maximum).

Hier ist auch die Dispersion der p-Chlorverbindung ins Negative gerichtet, im übrigen verlaufen alle normalen Rotationsdispersionen zum Positiven hin.

Diese Ergebnisse auszudeuten, heißt nun, Beziehungen herzustellen zwischen ihnen und den Strukturen von Grund- und Anregungszuständen der betreffenden Verbindungen, die experimentell gefundenen Folgen der Drehwerte zu erklären durch die spezifischen Einflüsse der Kernsubstituenten auf die Molekularstruktur der Verbindungen. Für Grund- und Anregungszustände der unsymmetrischen Dibenzalderivate muß dabei das gleiche gelten, was schon bei den symmetrischen Verbindungen postuliert wurde. Auch hier ist bei p-substituierten Derivaten das Vorliegen einer Mesomerie III ⟷ IIIa ⟷ IIIb ⟷ IIIc ⟷ IIId anzunehmen,



deren Lage durch die Art der Substituenten X und Y bestimmt wird. Bei den entsprechenden m-Verbindungen bestehen die gleichen Grenzformen mit den formellen Ladungen an den p-ständigen Kern-C-Atomen (z. B. IIIe; o-chinoide Formen sind hier grundsätzlich ebenso möglich), der Anteil der einzelnen Formen ist hier

durch den induktiven Effekt des m-Substituenten gegeben. Donorgruppen (mit +-Effekten) erniedrigen allgemein den Energieinhalt von IIIa bzw. IIIb, Acceptorgruppen (mit —-Effekten) den von IIIc und IIId. Der Grundzustand aller Verbindungen ist weitgehend durch III gegeben, die — für die optische Aktivität maßgebenden — Anregungszustände können wohl je nach Substituenten in Näherung durch IIIa bis IIId oder Analoga dargestellt werden.

Bei den symmetrischen Dibenzalverbindungen war nun gefunden worden, daß der Drehwert durch Donorgruppen im Molekül ins Negative, durch Acceptorgruppen ins Positive im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung verschoben wird. Derivate mit reinen Donorsubstituenten sind nun bei den unsymmetrischen Dibenzalverbindungen noch nicht untersucht worden, in Übereinstimmung mit den früheren Ergebnissen liegen daher auch die Drehwerte der geprüften Verbindungen sämtlich entweder positiver oder in der Nähe der Drehwerte der unsubstituierten Verbindung. Zwei Gruppen lassen sich jedoch bei den unsymmetrischen Dibenzalverbindungen klar unterscheiden, in beiden können induktive (I) und mesomere oder auch elektromere (E) Effekte wirksam sein.

p-Nitrogruppe (-I, -E) und m-Chlor (-I) sind reine Acceptorsubstituenten (wahrscheinliche Anregungsform IIIc bzw. IIIe.) Unabhängig vom Lösungsmittel liegen hier die Drehwerte weitaus positiver als bei der einfachen Dibenzalverbindung, die Dispersion ist normal und ins Positive gerichtet. Daß dies bei Mono- wie Disubstitutionsprodukten auftritt, deutet darauf hin, daß Anregung des unsubstituierten Kerns ähnlich IIIb oder IIId auf den Verlauf der Rotationsdispersion im Sichtbaren keine Bedeutung besitzt.

Anders liegen die Verhältnisse bei den p-Halogen-substituierten Derivaten. Hier sind —I- und +E-Effekt zugleich wirksam, ihre Relativstärke ist schwer allgemein abzuschätzen. Es ist daher mit dem Auftreten mehrerer möglicher Anregungsformen zu rechnen. Das kann nach den aufgestellten Postulaten zu anomaler Dispersion im Sichtbaren führen; diese tritt auch in der Tat in vielen Fällen bei diesen Verbindungen auf. Im übrigen hängt die Lage der Drehwerte hier charakteristisch vom Lösungsmittel ab — im Gegensatz zu den Verbindungen mit „reinen" Effekten. In Aceton überwiegt der Einfluß des negativen induktiven Effektes, die Drehungen sind mit denen der p-NO_2- und m-Cl-Verbindung vergleichbar. In Benzol dagegen heben die Effekte einander anscheinend auf: Gang und Größe der Rotation sind sehr ähnlich denen des unsubstituierten Dibenzalmethylcyclohexanons. Auch in Chloroformlösung treten analoge Verhältnisse auf, bei kürzeren Wellenlängen ist hier sogar

ein (relatives) Überwiegen des + E-Effekts bemerkbar — die Drehwerte sinken, die Richtung der Dispersion ist umgekehrt wie die bei der unsubstituierten Verbindung. Da die Verbindungen in den untersuchten Lösungsmitteln sicher solvatisiert sind und diese Solvatation vorzüglich die Elektronenstruktur der polaren Gruppen verändern wird, ist es nicht verwunderlich, daß zwischenmolekulare Kräfte diesen starken Einfluß auf die Relativlage der Drehwerte bei Dibenzalverbindungen mit Substituenten besitzen, bei denen konkurrierende mesomere und induktive Effekte angenommen werden können.

Zusammenfassend kann man vielleicht sagen, daß bei Dibenzalverbindungen des 3-Methylcyclohexanons, deren Kernsubstituenten eindeutige Effekte zeigen, auch die Drehwertverschiebungen eindeutig und unabhängig vom Lösungsmittel sind. Treten jedoch entgegengesetzt gerichtete Substituenteneffekte von ungefähr gleicher Stärke auf, so wird die Relativ-(und Absolut-)größe der Drehwerte stark durch das Lösungsmittel beeinflußt.

Aus den bisherigen Messungen lassen sich auch andere Drehwertfolgen, so beim Vergleich von disubstituierter, monosubstituierter und unsubstituierter Dibenzalverbindung, herausschälen und im Rahmen der aufgestellten Postulate deuten. Da aber das im Augenblick verfügbare Vergleichsmaterial nicht ausreicht, um begründete Folgerungen zu ziehen, seien die Rotationsdispersionen der neu dargestellten Dibenzalverbindungen, soweit nicht schon in der 1. Mitteilung aufgeführt, ohne Diskussion in Tab. 4 wiedergegeben.

Beschreibung der Versuche

Pulegon aus Poleiöl. Zur Verfügung standen 2 verschiedene Poleiöle mit den Daten

	D_4^{20}	n_D^{15}	$n_F - n_C$	α_D^{20}
Öl A	0,9026	1,4811	98.10^{-4}	+18,91°
Öl B	0,9315	1,4871	117.10^{-4}	+19,92°

Bei der fraktionierten Destillation im Vakuum (14 mm) unter Benutzung einer 50-cm-Vigreuxkolonne wurden folgende Fraktionen erhalten:

Siedeintervall	A	B
50—85°	13%	4%
86—95° (Menthon, Isomenthon)[6]) . . .	10%	2%
96—103,5° (Pulegon)	64%	82%
104—109° (Piperitenon).	4%	4%
Rückstand	9%	8%

[6]) Y. R. Naves, Helv. chim. Acta **26**, 162 (1942).

Die spezifische Drehung der Pulegonfraktion betrug $[\alpha]_D^{20}$ + 21,89° (A) bzw. + 22,11° (B). Aus der ersten Fraktion konnten durch nochmalige Destillation noch 10% unreines (+)-3-Methylcyclohexanon, α_D^{20} + 9,24°, gewonnen werden.

(+)-3-Methylcyclohexanon aus (+)-Pulegon. 30 g Pulegon wurden mit 50 ccm Äthylalkohol vermischt und 20 g 20-proc. Schwefelsäure zugefügt. Die Mischung wurde 22 Stunden auf dem Wasserbad bei 95° am Rückfluß erhitzt, dann in Wasser eingegossen, die dunkelgefärbte Ölschicht abgetrennt, die wäßrige Schicht ausgeäthert und der Ätherauszug mit dem Öl vereinigt. Der Auszug wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, dann Äther sowie das bei der Spaltung entstandene Aceton abdestilliert und das Öl i. V. bei 14 mm fraktioniert. Fraktion 57—63° 12,9 g, $[\alpha]_D^{20}$ + 12,85°, Fraktion 95—105° 7,2 g. Der Umsatz betrug 76% (nach Rupe 61%).

(—)-3-Methyl-6-benzalcyclohexanon. 11,2 g (+)-3-Methylcyclohexanon, 5,3 g Benzaldehyd und 30 g 10-proc. NaOH wurden mit 835 ccm Wasser vermischt und unter gelegentlichem Umschütteln mehrere Tage stehengelassen. In dieser Zeit setzte sich ein gelbliches Öl ab, das nach Neutralisieren des Reaktionsgemisches in Äther aufgenommen wurde. Nach Trocknen des Ätherauszuges mit $CaCl_2$ und Abdestillieren des Äthers wurde durch Fraktionieren i. V. neben überschüssigem 3-Methylcyclohexanon und unumgesetztem Benzaldehyd die Monobenzalverbindung als gelbliches, bald erstarrendes Öl vom Sdp. 180—210°/14 erhalten. Die Ausbeute war stark von der Reaktionsdauer abhängig:

Reaktionsdauer . . .	6—10	12—15	30	45 Tage
Ausbeute	2—3	4—5	7	10,3 g
% etwa	25	50	75	95 (Rohprodukt)

Nach 4-maligem Umkristallisieren aus Petroläther (60—70°) wurden schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 60,5—61,5° (nach Wallach 59—60°) erhalten. Bei Ansätzen, die 45 Tage gestanden hatten, konnte schon durch Animpfen der Reaktionsmischung ein kristallines Produkt gewonnen werden, das nach 2-maligem Umkristallisieren aus Petroläther rein war. — Bei analogen Ansätzen, jedoch mit 20, 25 und 35 g 10-proc. NaOH, konnte keine Veränderung der Ausbeute festgestellt werden.

(—)-3-Methyl-6-[α-oxybenzyl]-cyclohexanon. Wurden Ansätze mit Methylcyclohexanon, Benzaldehyd und NaOH wie oben 3 Tage bei niedrigerer Temperatur (10°) stehen gelassen, so war eine kristalline Ausscheidung zu beobachten. Die Verbindung kristallisierte aus Petroläther (60—70°) in weißen Nadeln, Schmp. 105—105,5°.

$C_{14}H_{18}O_2$ (218,3)	Ber.	C 77,03	H 8,31
	Gef.	» 77,05	» 8,30

Beim Destillieren i. V., besser beim 2-stündigen Kochen mit wasserfreier Ameisensäure oder beim Stehenlassen mit Essigsäureanhydrid und wenig konz. Schwefelsäure spaltet das Aldol Wasser unter Bildung der Monobenzalverbindung ab.

(—)-3-Methyl-6-p-chlorbenzalcyclohexanon. Wie die Monobenzalverbindung durch 40-tägiges Stehen einer Mischung von 11,2 g I, 7,0 g p-Chlorbenzaldehyd und 20 g 10-proc. NaOH mit 835 ccm Wasser unter gelegentlichem Schütteln, Sdp. 185—210°/14, gelbes, bald kristallisierendes Öl, Ausbeute 3,2 g (25%). Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 62,5—63,5°.

$C_{14}H_{15}OCl$ (234,7)	Ber.	C 71,63	H 6,44
	Gef.	» 71,67	» 6,49

Die unsymmetrischen Dibenzalverbindungen wurden aus den Monobenzalverbindungen (1 g) durch Vermischen mit 1 Mol der Benzaldehyde und a) 10 ccm 7-proc. Natriummethylatlösung, b) 20 ccm 2-proc. Natriummethylatlösung dargestellt.

Opt. akt. 2-p-Chlorbenzal-3-methyl-6-benzalcyclohexanon. Nach a), 30 Min. auf 40—50° erwärmt, Ausbeute 41%, nach 2-maligem Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 100—100,5°.

$C_{21}H_{19}OCl$ (322,8)	Ber.	C 78,13	H 5,93
	Gef.	» 78,03	» 5,98

Opt. akt. 2-p-Brombenzal-3-methyl-6-benzalcyclohexanon. Nach a), bei Zimmertemperatur, Ausbeute 58%, 2-mal aus Methanol-Chloroform, einmal aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 105,5—106,5°.

$C_{21}H_{19}OBr$ (367,3)	Ber.	C 68,67	H 5,22
	Gef.	» 68,96	» 5,52

Opt. akt. 2-p-Jodbenzal-3-methyl-6-benzalcyclohexanon. Nach a), bei Zimmertemperatur, Ausbeute 68%, 2-mal aus Petroläther (Sdp. 70—85°) umkristallisiert, Schmp. 116,5—117,5°.

$C_{21}H_{19}OJ$ (414,3)	Ber.	C 60,88	H 4,62
	Gef.	» 61,02	» 4,65

Opt. akt. 2-m-Chlorbenzal-3-methyl-6-benzalcyclohexanon. Nach b), nach 14-täg. Stehen gelbes Öl, das durch Animpfen kristallin wird, Impfkristalle aus der Mutterlauge durch Eingießen in Wasser, Ausbeute 70%, 2-mal aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 92,5—93,5°.

$C_{21}H_{19}OCl$ (322,8)	Ber.	C 78,13	H 5,93
	Gef.	» 78,18	» 5,84

Opt. akt. 2-p-Nitrobenzal-3-methyl-6-benzalcyclohexanon. Nach b), bei Zimmertemperatur, Ausbeute 91%, 2-mal aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 147,5 bis 148,5°.

$C_{21}H_{19}O_3N$ (333,4)	Ber.	C 75,65	H 5,75	N 4,20
	Gef.	» 75,19	» 5,48	» 4,50

Opt. akt. 2-Benzal-3-methyl-6-p-chlorbenzalcyclohexanon. Aus der Mono-p-chlorbenzalverbindung nach b), bei Zimmertemperatur, Ausbeute 77%, 2-mal aus Methanol-Chloroform, dann einmal aus Methanol umkristallisiert, gelbe Nadeln, Schmp. 121—122°.

$C_{21}H_{19}OCl$ (322,8)	Ber.	C 78,13	H 5,93
	Gef.	» 78,08	» 5,94

Die symmetrischen Dibenzalverbindungen wurden durch Vermischen von (+)-3-Methylcyclohexanon (2 g) mit 2—3 Mol des Benzaldehydes in Methanol (20 ccm) und Zugabe eines Tropfens 45-proc. KOH dargestellt.

Opt. akt. 2,6-Di-p-brombenzal-3-methylcyclohexanon. Ausbeute 73%, 3-mal aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 142,5—143,5°.

$C_{21}H_{18}OBr_2$ (446,2)	Ber.	C 56,53	H 4,07
	Gef.	» 56,51	» 4,09

Opt. akt. 2,6-Di-p-jodbenzal-3-methylcyclohexanon. Ausbeute 85%, 2-mal aus Methanol-Chloroform, einmal aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 152—153°.

$C_{21}H_{18}OJ_2$ (540,2)	Ber.	C 46,69	H 3,36
	Gef.	» 46,57	» 3,29

Bisher noch nicht beschrieben worden sind weiter die folgenden Verbindungen, deren Rotationsdispersionen schon in der 1. Mitteilung angegeben wurden.

Opt. akt. 2,6-Di-p-chlorbenzal-3-methylcyclohexanon. Ausbeute 60%, 2-mal aus Methanol-Chloroform, dann einmal aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 147—148°.

$C_{21}H_{18}OCl_2$ (357,3) Ber. C 70,60 H 5,07
Gef. » 70,49 » 5,02

Opt. akt. 2,6-Di-m-chlorbenzal-3-methylcyclohexanon. Ausbeute 43%, 2-mal aus Chloroform-Methanol, dann einmal aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 93—94°.

$C_{21}H_{18}OCl_2$ (357,3) Ber. C 70,60 H 5,07
Gef. » 70,22 » 5,06

Opt. akt. 2,6-Di-p-cuminal-3-methylcyclohexanon. Bisher als Öl beschrieben (vgl. A. Haller (4)), bildet gelbe Nadeln und besitzt nach Umkristallisation erst aus Methanol, dann aus Petroläther, einen Schmp. von 96—97°.

$C_{27}H_{32}O$ (372,5) Ber. C 87,05 H 8,66
Gef. » 87,59 » 8,74

Die Drehwerte wurden in einem Halbschattenpolarimeter der Firma Schmidt & Haensch im 2-dm-Rohr bestimmt, der Fehler in den [M] beträgt 5°. Hg I und Hg II sind die Hg-Linien 546,0 und 435,8 mμ.

Die Mikroanalysen wurden von dem Analytischen Laboratorium Stuck, Berlin-Steglitz, ausgeführt, wir danken für die exakte Ausführung der Bestimmungen.

Der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin danken wir für die Überlassung von Mitteln.

Tab. 1
Rotationsdispersionen [M] der unsymmetrischen Dibenzalverbindungen
In Benzol bei 20°

Substituent	g/100 ccm	$[M]_C$	$[M]_D$	$[M]_{HgI}$	$[M]_F$
2-m-Cl	0,522	+31°	+53°	+70°	+195°
2-p-NO_2	0,280	+18°	+24°	+36°	+137°
2-p-Cl	0,239	—68°	—47°	—47°	+ 27°
2-p-Br	0,408	—54°	—63°	—32°	+ 27°
2-p-J	0,744	—58°	—84°	—67°	+ 25°
2,6-Di-H	0,961	—38°	—47°	—37°	+ 18°

Tab. 2
In Aceton bei ~ 21°

Substituent	g/100 ccm	$[M]_C$	$[M]_D$	$[M]_{HgI}$	$[M]_F$
2-m-Cl	0,529	+27°	+46°	+92°	+208°
2-p-NO_2	0,624	+27°	+45°	+99°	+168°
2-p-Cl	0,221	+58°	+61°	+88°	+197°
2-p-J	0,215	+19°	+29°	+77°	+183°
2-p-Br	0,563	—20°	—29°	—16°	+ 49°
2,6-Di-H	1,207	—42°	—47°	—42°	— 4°

Tab. 3

In Chloroform bei ~ 21°

Substituent	g/100 ccm	$[M]_C$	$[M]_D$	$[M]_{HgI}$	$[M]_F$
2-p-NO_2	0,376	+ 18°	+ 40°	+ 53°	+173°
2-m-Cl	0,507	— 3°	+ 26°	+ 35°	+154°
2-p-J	0,270	— 54°	— 69°	— 61°	—107°
2-p-Cl	0,988	— 73°	— 95°	—106°	—145°
2-p-Br	0,315	—122°	— 76°	— 99°	—151°
2,6-Di-H	1,144	—101°	—123°	—132°	—121°

Tab. 4

Rotationsdispersionen von Dibenzalverbindungen des (+)-3-Methylcyclohexanons, von 3-Methyl-6-p-chlorbenzal-cyclohexanon und 3-Methyl-6-[α-oxybenzyl]-cyclohexanon

Substituenten, Lösungsmittel	g/100 ccm	T	$[M]_C$	$[M]_D$	$[M]_{HgI}$	$[M]_F$	$[M]_{HgII}$
2,6-Di-p-Br							
Benzol	0,335	20°	— 20°	— 13°	+ 5°	+ 53°	—
Aceton	0,286	22°	+ 8°	+ 39°	+ 31°	+ 86°	—
Chloroform . . .	0,312	22°	— 79°	—114°	—129°	—114°	—
2,6-Di-p-J							
Benzol	0,656	20°	— 25°	— 4°	+ 4°	+115°	—
Aceton	0,603	20°	— 4°	+ 9°	+ 31°	+121°	—
Chloroform . . .	0,543	21°	— 55°	— 61°	— 65°	— 10°	—
2-H-6-p-Cl							
Benzol	0,747	21°	— 24°	— 43°	— 26°	+ 32°	—
Aceton	0,612	20°	— 32°	— 53°	— 40°	+ 16°	—
Chloroform . . .	0,606	20°	—104°	—133°	—146°	—159°	—
Mono-6-p-Cl							
Benzol	0,549	20°	— 83°	—102°	—139°	—212°	—
Aceton	0,842	20°	—228°	—310°	—389°	—559°	—690°
Chloroform . . .	0,768	20°	—246°	—352°	—460°	—638°	—805°
Monoaldol-H							
Benzol	1,012	21,5°	—188°	—245°	—296°	—397°	—504°
Aceton	1,040	21,5°	—125°	—151°	—185°	—233°	—318°
Chloroform . . .	1,020	21,5°	—306°	—392°	—464°	—620°	—799°

Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate

Von *Georg Wittig* und *Georg Geissler*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 20. Januar 1953)

(Mit 5 Figuren im Text)

Nach G. Wittig und M. Rieber[1]) zersetzt sich Pentaphenyl-phosphor bei 124° unter Verharzung und Abspaltung von Benzol. Zur näheren Untersuchung wurde ein Ansatz mit 9,6 g der Verbindung der thermischen Zersetzung unterworfen. Sie begann bei 130° unter Braunfärbung des Kolbeninhaltes und ging unter starkem Aufschäumen schlagartig zu Ende. Die übergehende Flüssigkeit bestand aus einer Mischung von 0,75 g Cyclohexan, das als Kristallsolvens an Pentaphenyl-phosphor im Molverhältnis 1:2 gebunden war, und 1,33 g Benzol, das über das m-Dinitrobenzol charakterisiert wurde. Unter der Annahme, daß ein Mol Benzol pro Mol Pentaphenyl-phosphor abgespalten wird, ergibt sich eine Ausbeute von 85% Cyclohexan und 81% Benzol.

Aus dem Kolbenrückstand ließen sich 0,7 g Diphenyl vom Schmp. 68,5—70° (Ausbeute 22%) und 1,2 g Triphenyl-phosphin herausdestillieren, das nach dem Umlösen aus halbkonz. Salzsäure und nach Umkristallisation aus Petroläther bei 78—79,5° schmolz (Ausbeute 22%).

Der in Salzsäure unlösliche Anteil von 0,5 g schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 93—94° (Ausbeute 10%). Auf Grund seiner Analyse und Molekulargewichtsbestimmung wurde vermutet, daß es sich um das P-Phenyl-diphenylen-phosphin (I) handelt. Ein Vergleich seines Infrarotspektrums mit den IR.-Spektren von N-Phenyl-carbazol, Triphenylamin und Triphenyl-phosphin[2]) (Fig. 1—5, S. 55/57) stützt die Formulierung im Sinne von I.

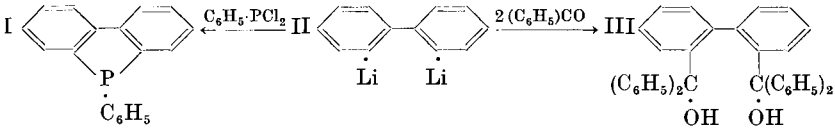
Zur Synthese dieser noch unbekannten Verbindung wurde aus 2,2'-Dijod-diphenyl und Lithium in Äther das 2,2'-Dilithium-diphenyl[3]) (II) bereitet. Daß diese metallorganische Verbindung

[1]) Liebigs Ann. Chem. **562**, 187 (1949).

[2]) Für die Aufnahme und Auswertung der IR.-Spektren sei Herrn Dr. U. Schiedt am Max-Planck-Institut für Biochemie in Tübungen aufrichtig gedankt.

[3]) Vgl. W. C. Lothrop, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1187 (1941).

unter den im experim. Teil näher beschriebenen Bedingungen in guter Ausbeute gebildet wird, folgt aus ihrer Umsetzung mit Benzophenon zum 2,2'-Bis-(diphenyl-oxymethyl)-diphenyl (III) (Ausbeute 72%), das sich als identisch mit dem aus Diphensäureester und Phenyl-lithium hergestellten Glykol[4]) erwies. Die Umsetzung von II mit Phenyl-dichlorphosphin führte zum Phenyl-diphenylen-phosphinoxyd vom Schmp. 162—164,5°, das mit dem aus I dargestellten Oxyd keine Schmelzpunktsdepression zeigte[5]):



Ein anderer Weg führte unmittelbar zum Phosphin I. Entsprechend der von A. Lüttringhaus und Mitarbeitern[6]) aufgefundenen Synthese des Diphenylensulfides aus Diphenylsulfid mit Phenylnatrium wurde Triphenyl-phosphin mit benzolischem Phenylnatrium zum Phenyl-diphenylen-phosphin kondensiert:

$$(C_6H_5)_3P \xrightarrow{C_6H_5 \cdot Na} I + C_6H_5 + NaH$$

Das hierbei in einer Ausbeute von 10% neben unverändertem Ausgangsprodukt angefallene Phosphin I war mit dem oben entstandenen identisch.

Der Befund, daß bei der thermischen Zersetzung von Pentaphenyl-phosphor Triphenyl-phosphin und Diphenyl in äquivalenten Mengen gebildet werden, legt die folgende Zerfallsreaktion nahe:

$$(C_6H_5)_5P \longrightarrow (C_6H_5)_3P + C_6H_5 \cdot C_6H_5.$$

Dieser Vorgang entspricht hier nur einem Nebenprozeß, während Pentaphenyl-antimon[7]) beim Erhitzen ausschließlich in Triphenyl-stibin und Diphenyl zerfällt. In der Hauptreaktion entziehen die sich vom Phosphor ablösenden Phenylradikale benachbarten

[4]) G. Wittig u. M. Leo, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2400 (1931).

[5]) Wahrscheinlich bildet I mit Phenyl-dichlorphosphin sein Dichlorid, das mit Wasser in das gefundene Oxyd übergeht.

[6]) A. Lüttringhaus, G. Wagner-v. Sääf, E. Sucker u. G. Borth, Liebigs Ann. Chem. **557**, 54 (1947). Nach H. Gilman u. G. E. Brown, J. Amer. chem. Soc. **67**, 824 (1945), bildet sich bei der Einwirkung von Butyl-lithium auf Triphenyl-phosphin (m-Lithium-phenyl)-diphenyl-phosphin.

[7]) G. Wittig u. K. Clauß, Liebigs Ann. Chem. **577**, 30 (1952).

Phenylgruppen Wasserstoff unter Bildung von Benzol, wobei neben I Polykondensate entstehen, die bei der fraktionierten Destillation als Harze im Kolben verblieben. Daß der thermische Zerfall des Pentaphenyl-phosphors radikalischer Natur ist, wurde bereits von G. Wittig und M. Rieber[1]) wahrscheinlich gemacht, da die Verbindung Styrol in der Wärme zu polymerisieren vermag.

Unter heterolytischen Bedingungen hingegen werden Phenylreste anionisch abgespalten, wie das Verhalten des Pentaphenyl-phosphors gegenüber Jodwasserstoffsäure[1]) beweist:

$$(C_6H_5)_5P + HJ = [(C_6H_5)_4P]J + C_6H_6.$$

Entsprechend ist seine Umwandlung zum Tetraphenyl-phosphonium-chlorid in Chloroform zu deuten:

$$(C_6H_5)_5P + CHCl_3 \longrightarrow [(C_6H_5)_4P]Cl + C_6H_5 \cdot CHCl_2.$$

Das Phosphonium-salz ließ sich nach 7-tägigem Stehen in einer Ausbeute von 76% isolieren.

In diesem Zusammenhang interessierte das Verhalten des Pentaphenyl-phosphors gegenüber Halogenen. Bei der Einwirkung von Jod in Tetrachlorkohlenstoff bzw. Benzol wurden in einer förmlichen Titration 2 Mole verbraucht, wobei sich braune Blättchen vom Schmp. 244—246° aus der Lösung abschieden. Die naheliegende Annahme, daß sich entsprechend dem Schema:

$$(C_6H_5)_5P + 2J_2 = (C_6H_5)_3PJ_2 + 2C_6H_5 \cdot J$$

Triphenyl-phosphin-dijodid gebildet hatte, erwies sich als unzutreffend. Der Analysenbefund sprach dafür, daß das Tetraphenyl-phosphonium-trijodid (IV) entstanden ist, wonach die Jodierung den folgenden Verlauf genommen haben muß:

$$(C_6H_5)_5P + 2J_2 = \text{IV } [(C_6H_5)_4P]J_3 + C_6H_5 \cdot J.$$

Im Einklang mit dem Formelbild IV steht, daß sich IV mit schwefliger Säure zum Tetraphenyl-phosphonium-jodid reduzieren ließ, und daß umgekehrt dieses Salz mit Jod in das Trijodid von Schmp. 244—246° überging. Analog führte die Bromierung zum Tetraphenyl-phosphonium-tribromid vom Schmp. 240—242°.

Chlor reagierte merkwürdigerweise erheblich träger als die anderen Halogene, und selbst beim Belichten verlief die Umsetzung langsam. Neben Tetraphenyl-phosphonium-chlorid ließ sich dessen Trichlorid vom Zersetzungspunkt um 195° isolieren, das

auch aus dem Phosphoniumchlorid und Chlor herstellbar war. Die Chlorierung mit Phosphorpentachlorid führte zu den farblosen Kristallen des Tetraphenyl-phosphonium-phosphor-hexachlorids:

$$(C_6H_5)_5P + 2\,PCl_5 \longrightarrow [(C_6H_5)_4P]\,[PCl_6] + C_6H_5 \cdot Cl + PCl_3,$$

das auch bei der Addition von Phosphorpentachlorid an Tetraphenyl-phosphonium-chlorid entstand.

Das Ziel bei den beschriebenen Substitutionsreaktionen war, zu Stereoisomeren in der Reihe des Pentaphenyl-phosphors zu gelangen, da diese homöopolare Verbindung mit fünf Liganden einen neuen Typus darstellt, dessen Verhalten bei Substitutionen nachzugehen lohnend erschien. In diesem Zusammenhang wurde die Frage geprüft, ob die Bildung von Derivaten $R_4R'P$ unabhängig vom Reaktionsweg zu ein und derselben Form führt.

Es wurde daher die Synthese des Tetraphenyl-methyl-phosphors auf den folgenden Wegen angestrebt:

$$\left.\begin{array}{l}[(C_6H_5)_4P]Br + CH_3 \cdot Li \\ [(C_6H_5)_3(CH_3)P]Br + C_6H_5 \cdot Li\end{array}\right\} \longrightarrow (C_6H_5)_4(CH_3)P + LiBr.$$

Dabei zeigte es sich, daß Tetraphenyl-phosphonium-bromid mit Methyl-lithium außerordentlich träge reagiert. Nach vier Monate langem Schütteln des Ansatzes ließ sich Dimethyl-diphenyl-phosphonium-bromid über das schwerer lösliche Jodid in einer Ausbeute von 20% isolieren (Mischprobe mit Vergleichspräparat). Neben geringen Mengen an Triphenyl-phosphin wurde außerdem das P-Phenyl-diphenylen-phosphin (I) mit einer Ausbeute von 37% herauspräpariert.

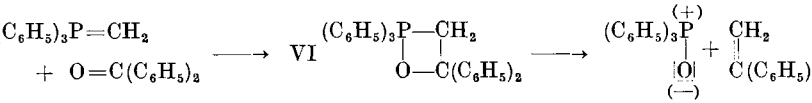
Klarer als bei dieser komplexen Reaktion liegen die Verhältnisse bei der Umsetzung von Triphenyl-methyl-phosphonium-jodid mit Phenyl-lithium. Hierbei entstand in rasch verlaufender Reaktion das sich aus dem Äther in farblosen Kristallen absetzende Triphenyl-phosphin-methylen (bzw. Triphenyl-phosphonium-methylid[8]):

$$[(C_6H_5)_3P(CH_3)]J + C_6H_5 \cdot Li \longrightarrow V\,(C_6H_5)_3P = CH_2 + C_6H_6 + LiJ.$$

Dieses zerfiel in Wasser in Benzol und Diphenyl-methyl-phosphinoxyd vom Schmp. 105—108° (Mischprobe). Chlorwasserstoff in abs. Äther addierte V zum Triphenyl-methyl-phosphonium-chlorid.

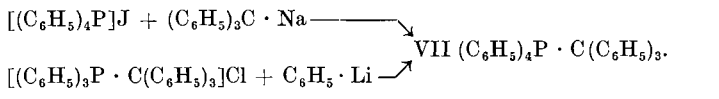
[8]) Vgl. dazu G. Wittig u. M. Rieber, Liebigs Ann. Chem. **562**, 177 (1949). D. D. Coffman u. C. S. Marvel (J. Amer. chem. Soc. **51**, 3498 (1929)) haben das Triphenyl-phosphin-methylen bereits auf anderem Wege, allerdings nur in Lösung dargestellt.

Überraschend war das Verhalten von V gegenüber Benzophenon. Bei dieser Umsetzung wurden Triphenyl-phosphinoxyd (etwa 80%) und 1,1-Diphenyl-äthylen (84%) vom Schmp. 5—6° (Mischprobe) gewonnen. Danach hat sich die Methylengruppe gegen den Sauerstoff des Ketons vielleicht über den Vierring VI:



ausgetauscht; ein Vorgang, der der Umsetzung von Diphenylketen und Chinon zu Diphenyl-chinomethan und Kohlendioxyd nach H. Staudinger[9]) ähnelt.

Weiterhin wurde versucht, den Tetraphenyl-trityl-phosphor (VII) auf zwei Wegen darzustellen:



Während Tetraphenyl-phosphonium-jodid auch nach wochenlangem Schütteln mit Trityl-natrium nicht nachweislich reagierte, bildete sich bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf das Triphenyl-trityl-phosphonium-chlorid[10]) der erwartete Tetraphenyl-trityl-phosphor, der nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Zersetzungspunkt 121° lieferte. Der homöopolare Charakter dieser Verbindung ist insofern bemerkenswert, als das von W. Schlenk und J. Holtz[11]) aufgefundene orangerote Tetramethyl-ammonium-trityl die Eigenschaften eines Salzes besitzt. Bei der Zersetzung von VII mit Bromwasserstoffsäure entstand neben Benzol und Tritan ein Salzgemisch, das 20% Tetraphenyl-phosphonium-bromid und 80% Triphenyl-trityl-phosphonium-bromid enthielt. Hieraus ist zu entnehmen, daß nicht der Tritylrest bevorzugt herausgelöst wird, sondern daß die Protonen der Säure anscheinend statistisch wahllos alle fünf Liganden am Phosphor angreifen.

Schließlich wurde eine Verbindung vom Typus $R_4R'P$ gesucht, bei der sich R und R' in ihrem Charakter nicht zu sehr entfernen.

---

[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1355 (1908); vgl. ferner H. Staudinger u. J. Meyer, Helv. chim. Acta **2**, 638 (1919).

[10]) Herrn Prof. Bayer-Leverkusen sei für die freundliche Überlassung des Präparates gedankt.

[11]) Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 603 (1916); **50**, 274 (1917).

Es gelang, Tetraphenyl-p-tolyl-phosphor sowohl aus Tetraphenyl-phosphonium-jodid und p-Tolyl-lithium wie aus Triphenyl-tolyl-phosphonium-jodid und Phenyl-lithium zu synthetisieren. Wenn auch der gleiche Schmp. und Mischschmp. der beiden Präparate ihre Identität nicht streng beweisen, da ihre farblosen Kristalle bei 123° unter Zersetzung schmelzen, so wird jene doch sehr wahrscheinlich gemacht.

Beschreibung der Versuche

A. Pentaphenyl-phosphor

Thermische Zersetzung: 9,6 g Pentaphenyl-phosphor, der nach G. Wittig und M. Rieber[1]) bereitet und aus Cyclohexan umkristallisiert war, wurden in einem Säbelkolben, der mit einer Kühlfalle (—70°) verbunden war, unter Stickstoff auf 130° (Bad) erhitzt. Nach der im theoretischen Teil beschriebenen heftigen Zersetzungsreaktion wurden die flüchtigen Anteile bei 120°/13 in der Kühlfalle gesammelt. Um das Mengenverhältnis des übergegangenen Cyclohexan-Benzol-Gemisches (2,08 g) zu bestimmen, stellte man eine Mischungsreihe der beiden Kohlenwasserstoffe her und trug die jeweiligen Brechungsindices graphisch auf. Der gefundene Brechungsindex $n_D^{20} = 1{,}4680$ entsprach in Übereinstimmung mit Angaben der Literatur[12]) einer Mischung aus 64% Benzol und 36% Cyclohexan (in Gewichtsproc.).

$(C_6H_5)_5P \cdot 0{,}5\ C_6H_{12}$ (458,6) Ber. C_6H_{12} 9,18 Gef. C_6H_{12} 7,78

Aus dem Kolbenrückstand destillierte man bei 78—87°/0,1 0,71 g Diphenyl, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 68,5—70° schmolz (Mischprobe), und anschließend bei 153—164°/0,01 ein farbloses Öl (2,84 g), das in halbkonz. Salzsäure aufgenommen wurde. Nach dem Absaugen des Ungelösten verdünnte man das Filtrat mit Wasser, wobei allmählich 2,02 g noch unreines Triphenylphosphin auskristallisierten. Nach erneutem Aufnehmen in halbkonz. Salzsäure und Ausfällen mit Wasser blieben 1,24 g Triphenyl-phosphin, das nach 2-maligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 78—79,5° schmolz (Mischprobe). Der in Säure unlösliche Rückstand wurde bei 100°/0,01 sublimiert und aus Methanol umkristallisiert. Das P-Phenyl-diphenylen-phosphin bildete farblose Blättchen vom Schmp. 91—92,5°. Ausbeute 0,47 g. Nach weiterem Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmp. auf 93—94°.

$C_{18}H_{13}P$ (260,28)	Ber.	C 83,06	H 5,04	P 11,90
	Gef.	» 82,68	» 5,17	» 11,55

Mol. Gew. nach Rast: Gef. 252

Der im Kolben verbliebene Rückstand (3,5 g) bestand aus einer braunen, glasigen Masse.

Synthese des Phenyl-diphenylen-phosphins

1. Eine Lösung von 2,0 g (4,9 mMol) 2,2'-Dijod-diphenyl[13]) vom Schmp. 109—111° in 30 ccm absol. Äther wurde unter Stickstoff mit einem großen Überschuß von Lithiumschnitzeln (etwa 0,7 g) versetzt. Bei der alsbald einsetzenden Reaktion wurde die Lösung gelb und geriet in schwaches Sieden, das

[12]) H. G. Grimm, Z. physik. Chem., Abt. A **140**, 330 (1929).
[13]) L. Mascarelli u. G. Benati, Gazz. chim. ital. **38**, 624 (1928).

etwa 15 Min. anhielt. Nachdem noch 10 Min. zum gelinden Sieden erwärmt wurde, hatte die Lösung einen orangegelben bis braunen Farbton angenommen. (Ein Ansatz wurde in eine Lösung von 9,8 mMol Benzophenon in Äther abdekantiert und die Mischung nach 3 Stunden hydrolysiert. Das erhaltene 2,2'-Bis-(diphenyl-oxymethyl-)diphenyl schmolz nach dem Umfällen aus Benzol/Petroläther bei 251—253° (Mischprobe mit Vergleichspräparat[4])); Ausbeute 72% d. Th.). Diese Lösung von 2,2'-Dilithium-diphenyl ließ man gleichzeitig mit einer ätherischen 0,5n-Phenyl-dichlor-phosphin-Lösung[14]) (4,9 mMol) in 130 ccm absol. Äther, der über Benzophenon-kalium destilliert war, unter Stickstoff und unter Rühren im Laufe von 45 Min. eintropfen. Nachdem die Mischung 90 Min. lang zum Sieden erhitzt war, zersetzte man sie mit Wasser. Nach dem Filtrieren von harzigen Beimengungen und nach dem Trocknen verjagte man den Äther und nahm den Rückstand in Äthanol auf. Die zurückbleibenden Kristalle bestanden aus 2,2'-Dijod-diphenyl vom Schmp. 107—109° (7% d. Th.). Der nach dem Verdampfen des Äthanols verbleibende ölige Rückstand wurde mit Essigester und dann mit Äther verrieben; die dabei sich bildenden Kristalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus verd. Äthanol bei 162—164,5°. Ausbeute an Phenyl-diphenylen-phosphinoxyd 6,6% d. Th. — Zur Darstellung des Vergleichspräparates wurde eine Aufschlämmung von 0,6 mMol Phenyl-diphenylen-phosphin in Wasser mit 0,9 mMol Brom umgesetzt und das entstandene Dibromid mit Natronlauge gekocht. Nach dem Umkristallisieren des Oxydes aus verd. Äthanol schmolz es bei 163,5—166,5° (Mischprobe mit dem oben erhaltenen Oxyd ohne Depression, während die Mischprobe mit Triphenyl-phosphinoxyd vom Schmp. 154—156° schon bei 120—128° schmolz). Ausbeute 94,2% d. Th.

$C_{18}H_{13}OP$ (276,28) Ber. C 78,19 H 4,74
Gef. » 77,83 » 4,82

2. 16 g Triphenyl-phosphin wurden mit Phenyl-natrium (dargestellt aus 8,5 g Chlorbenzol und 3,5 g Natrium) in 40 ccm absol. Benzol unter Stickstoff 10 Stunden bei 20° und 30 Stunden bei 70° geschüttelt. Nach dem Zersetzen mit Methanol und dann mit Wasser wurde die benzolische Schicht getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das bei 155—160°/0,05 übergehende Destillat (13,0 g) wurde gepulvert und mit einer Mischung von 2 Teilen konz. Salzsäure und 1 Teil Wasser behandelt. Der Rückstand schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 93—94°. Ausbeute 1,65 g. Ein Mischschmp. mit dem aus Pentaphenyl-phosphor erhaltenen Phenyl-diphenylen-phosphin zeigte keine Depression. — Beim Verdünnen des salzsauren Auszugs mit Wasser fielen 10,2 g Triphenyl-phosphin vom Schmp. 78—80° aus (Mischprobe).

Pentaphenyl-phosphor in Chloroform

1,5 g der Verbindung in 5 ccm reinem Chloroform ließ man unter Stickstoff 7 Tage lang stehen. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels im schwachen Vakuum wurde der schmierige Rückstand mit Wasser extrahiert. Das nach dem Abdestillieren des Wassers verbleibende Tetraphenyl-phosphoniumchlorid schmolz bei 270—275° (1,0 g). Das Vergleichspräparat wurde durch 10 Stunden langes Schütteln einer Lösung von Tetraphenyl-phosphonium-jodid in 75-proc. Methanol mit Silberchlorid, Eindampfen des Filtrates und Umfällen aus Isopropanol mit Petroläther gewonnen; Schmp. 272—274°[15]).

$C_{24}H_{20}PCl$ (374,85) Ber. Cl 9,46 Gef. Cl 9,37

Der Mischschmp. beider Präparate zeigte keine Depression.

[14]) A. Michaelis, Ber. dtsch. chem. Ges. **12**, 1009 (1879).

[15]) Schmp. nach H. Willard, L. R. Perkins u. F. F. Blicke, J. Amer. chem. Soc. **70**, 737 (1948):265—267°.

Jodierung des Pentaphenyl-phosphors

Eine Lösung von 2,5 mMol Pentaphenyl-phosphor in 50 ccm Benzol wurde mit einer Lösung von Jod in Benzol titriert, bis die Tüpfelprobe mit Kaliumjodid-Stärke-Papier freies Jod anzeigte; dabei wurden 5 mMol Jod verbraucht. Das ausgefallene Tetraphenyl-phosphonium-trijodid bildete nach dem Umkristallisieren aus Brombenzol braune, glänzende Blättchen vom Schmp. 244—246°. Ausbeute 88,9% d. Th. Es schmolz ohne Depression bei der Mischprobe mit dem aus Tetraphenyl-phosphonium-jodid und Jod bereiteten Präparat.

$C_{24}H_{20}PJ_3$ (720,16)	Ber.	C 40,03	H 2,80	P 4,30	J 52,88
	Gef.	» 40,22	» 2,87	» 4,58	» 52,78

Zur Jodtitration nach J. Volhard wurde eine Lösung des Trijodides in Aceton zunächst mit schwefliger Säure reduziert. Das in einem anderen Ansatz nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Tetraphenyl-phosphonium-jodid bildete nach dem Umkristallisieren aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 334—336° (Mischprobe).

Bromierung. Eine Lösung von 1 mMol Pentaphenyl-phosphor in 25 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde mit Brom in CCl_4 wie oben titriert; Verbrauch 2 mMol Brom. Das abgeschiedene Tetraphenyl-phosphonium-tribromid schmolz nach dem Umkristallisieren aus Brombenzol bei 240—242° unter schwacher Zersetzung; gelbe Blättchen. Ausbeute 88,8% d. Th. Zum gleichen Präparat gelangte man durch Addition von Brom an Tetraphenyl-phosphonium-bromid (Mischprobe).

$C_{24}H_{20}PBr_3$ (579,14)	Ber.	C 49,77	H 3,48	Br 41,40
	Gef.	» 49,89	» 3,93	» 40,91

Eine Probe des Tribromides in Aceton entfärbte sich unter Bromierung des Lösungsmittels und schied nach Zugabe von Essigester Tetraphenyl-phosphonium-bromid ab, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 282—286° schmolz (Mischprobe).

Chlorierung. Zu einer Lösung von 3,4 mMol Pentaphenyl-phosphor in Tetrachlorkohlenstoff ließ man unter Belichten eine Lösung von Chlor in Tetrachlorkohlenstoff zutropfen; nach etwa 2 Stunden waren 3,7 mMol Chlor verbraucht (Tüpfelprobe). Der Niederschlag wurde in Wasser aufgenommen und von geringen Mengen Trichlorid filtriert. Nach dem Verdampfen des Wassers blieb das Tetraphenyl-phosphonium-chlorid vom Schmp. 263—266° (Mischprobe). Ausbeute 88% d. Th. Das Trichlorid zeigte die gleichen Eigenschaften wie das aus einer wäßrigen Lösung von Tetraphenyl-phosphonium-chlorid und Chlorwasser in gelblichen Nadeln auskristallisierende Vergleichspräparat. Es zersetzte sich beim Eintauchen in ein auf 165° vorgeheiztes Bad bei 193—197° unter Abspaltung von Chlor. Eine abgewogene Probe verlor dabei 95,6% d. Th. an Chlor und bildete das Tetraphenyl-phosphonium-chlorid vom Schmp. 262—265° zurück.

Eine Mischung von 3,6 mMol Pentaphenyl-phosphor und 7,2 mMol Phosphorpentachlorid wurden im verschlossenen Rohr 2 Stunden lang auf 235—240° erhitzt. Die mit wenig Öl durchsetzten gelblichen Kristalle wurden mit Eiswasser aufgeschlämmt, abgesaugt und rasch mit Wasser und Äther gewaschen. Das entstandene Tetraphenyl-phosphonium-phosphor-hexachlorid zersetzte sich bei 271—271,5°. Ausbeute 77,9% d. Th.

$C_{24}H_{20}P_2Cl_6$ (583,10) Ber. Cl 36,49 Gef. Cl 35,83

1,4 mMol Tetraphenyl-phosphonium-chlorid wurden mit 1,4 mMol Phosphorpentachlorid im verschlossenen Rohr bei 270° verschmolzen. Nach

schnellem Waschen mit Eiswasser, Äthanol und absol. Äther verblieben große, klare Kristalle vom Zerspkt. 268—270°. Ausbeute an Tetraphenyl-phosphonium-phosphor-hexachlorid 16,2%.

$C_{24}H_{20}P_2Cl_6$ (583,10) Ber. Cl 36,49 Gef. Cl 35,56

B. Versuche zur Darstellung von Tetraphenyl-methyl-phosphor

1. Eine Suspension von 4 g (9,5 mMol) Tetraphenyl-phosphoniumbromid in 10 ccm absol. Äther wurde unter Stickstoff mit 13,5 ccm einer 0,76n-Methyl-lithium-Lösung[16]) in Äther (10,3 mMol) vereinigt und vier Monate lang geschüttelt. Nach der Zersetzung mit Wasser trennte man die wäßrige Schicht ab, filtrierte sie von harzigen Beimengungen und neutralisierte sie mit Salzsäure. Zur eingeengten Lösung gab man Kaliumjodid, wobei Dimethyl-diphenyl-phosphonium-jodid ausfiel, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 248—252° schmolz. Ausbeute 19,9% d. Th.

$C_{14}H_{16}PJ$ (342,19) Ber. J 37,09 Gef. J 36,81

Der Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat[17]) vom Schmp. 247—250° ergab keine Depression. — Der Rückstand der ätherischen Schicht wurde durch Behandeln mit halbkonz. Salzsäure in Phenyl-diphenylen-phosphin vom Schmp. 91—93° (aus Methanol, Ausbeute 36,7% d. Th.) und in Triphenylphosphin vom Schmp. 78—80° (Ausbeute 2,4% d. Th.) zerlegt.

Bei einem weiteren Ansatz, der mit der doppelten Menge Methyl-lithium 3 Monate lang geschüttelt war, stieg die Ausbeute an Dimethyl-diphenylphosphonium-jodid auf 36,8% d. Th. bei gleichbleibender niedriger Ausbeute an Triphenyl-phosphin, während Phenyl-diphenylen-phosphin hier nicht nachweisbar war.

2. In einem Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres mit Fritte wurde eine Suspension von 4,6 g (11,3 mMol) Methyl-triphenyl-phosphonium-jodid[18]) vom Schmp. 183—185° in 30 ccm absol. Äther mit 14 ccm einer ätherischen 0,89n-Phenyl-lithium-Lösung (12,5 mMol), die aus Diphenyl-quecksilber und Lithium bereitet war, unter Stickstoff 45 Min. lang geschüttelt, wobei der größte Teil des Phosphoniumsalzes in Lösung ging. Nach dem Filtrieren der rötlichen Lösung in den anderen Schenkel ließ man sie 24 Stunden stehen. Von den inzwischen ausgefallenen hellgelben Kristallen goß man die Mutterlauge in den ersten Schenkel zurück, destillierte den größten Anteil des Äthers in den zweiten Schenkel, dekantierte den Waschäther erneut zurück und wiederholte den Reinigungsprozeß noch zweimal. Die i. V. getrockneten Kristalle des Triphenylphosphin-methylens, die äußerst luft- und feuchtigkeits-empfindlich sind, wurden unter Stickstoff in Ampullen abgefüllt. In Wasser verwandelten sich die Kristalle unter Zischen in ein Öl, das in einigen Tagen fast völlig in Lösung ging. Daraus ließ sich Diphenyl-methyl-phosphinoxyd isolieren[18]), das nach Umfällen aus Benzol/Petroläther bei 108—110° schmolz (Mischprobe).

In eine Suspension von 3,1 mMol Triphenyl-phosphin-methylen in 100 ccm Äther, der über Benzophenon-kalium destilliert war, wurde unter Stickstoff trockner Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 48 Stunden wurde der

[16]) Dargestellt nach H. Gilman, E. A. Zoellner u. W. M. Selby, J. Amer. chem. Soc. **55**, 1253 (1933).

[17]) A. Michaelis u. A. Link, Liebigs Ann. Chem. **207**, 210 (1881).

[18]) A. Michaelis u. H. v. Soden, Liebigs Ann. Chem. **229**, 310 (1885); A. Michaelis u. W. La Coste, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2117 (1885).

Äther von den ausgeschiedenen Kristallen dekantiert, der Kristallkuchen in Wasser aufgenommen und mit Kaliumjodid versetzt. Das abgeschiedene Methyl-triphenyl-phosphonium-jodid schmolz nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol bei 184—186° (Mischprobe).

In ein Rohr eines Doppel-Schlenkrohres ohne Fritte wurde eine Suspension von 11 mMol Methyl-triphenyl-phosphonium-bromid, das nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol bei 229—232° schmolz, in 40 ccm absol. Äther mit 13,0 ccm einer ätherischen 0,89n-Phenyl-lithium-Lösung (lithiumbromid-frei) (11,6 mMol) unter Stickstoff 3 Tage lang geschüttelt, wobei der größte Teil des Phosphoniumsalzes in Lösung ging. Die hellgelbe Lösung des Triphenyl-phosphin-methylens, das erst beim Animpfen ausfällt, wurde in den anderen Schenkel dekantiert, der zuvor mit 11 mMol Benzophenon in 20 ccm absol. Äther beschickt war. (Um ein vorzeitiges Ineinanderfließen der beiden Lösungen beim Schütteln zu verhindern, waren die beiden Schenkelrohre durch ein halbkreisförmig gebogenes Rohr senkrecht zur Ebene der parallel liegenden Schenkel verbunden.) Nach 12-stündigem Schütteln und tagelangem Stehenlassen war ein kristalliner Niederschlag entstanden, von dem die überstehende Lösung in den ersten Schenkel dekantiert wurde. Die Kristalle wurden dann 2mal mit je 30 ccm Äther, der aus dem ersten Schenkel abdestilliert wurde, gewaschen. Das so gereinigte Addukt von Lithiumbromid an Triphenyl-phosphinoxyd (Ausbeute 78,3% d. Th.) wurde nach dem Trocknen i. V. bei 30° mit Wasser zersetzt, wobei Triphenyl-phosphinoxyd vom Schmp. 154—155,5° zurückblieb. Der nach dem Verdampfen des Wassers verbleibende Rückstand enthielt 90% Lithiumbromid (nach Titration).

Der Inhalt des ersten Schenkels wurde mit Wasser durchgeschüttelt und die ätherische Schicht nach dem Trocknen vom Lösungsmittel befreit. Bei der nachfolgenden Destillation gingen bei 98—102°/1,5 1,7 g 1,1-Diphenyl-äthylen über (Ausbeute 84,2% d. Th.) und über 200° 0,2 g Triphenyl-phosphinoxyd. Das Diphenyl-äthylen schmolz bei 5—6° und gab bei der Mischprobe mit einem bei 5—5,5° schmelzenden Vergleichspräparat keine Schmelzpunktsdepression.

C. Tetraphenyl-trityl-phosphor

Zu einer Suspension von 15 g (27,7 mMol) Triphenyl-trityl-phosphonium-chlorid[10]), das nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 245—250° schmolz, in 200 ccm absol. Äther fügte man unter Stickstoff bei —70° 30 ccm einer ätherischen 1n-Phenyl-lithium-Lösung (30,0 mMol) und ließ die Mischung über Nacht bei —70° stehen. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde der dunkelbraune Rohrinhalt (Gilman-Test negativ) mit Eisstückchen zersetzt. Der farblose Nadeln bildende Niederschlag von Tetraphenyl-trityl-phosphor wurde durch Waschen mit Wasser vom noch vorhandenen Phosphoniumsalz befreit und mit Äther nachgewaschen. 2,9 g davon wurden gepulvert, im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet und in den einen Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres mit Fritte zusammen mit 100 ccm Cyclohexan gegeben. Nach dem Abschmelzen des Doppelrohres i. V. wurden die Verbindung und Cyclohexan schnell auf etwa 70° erwärmt und rasch in den zweiten Schenkel filtriert. Nach 2 Wochen war die Kristallisation beendet, bei der sich an der Wand Büschel von farblosen Nadeln angesiedelt hatten. Nach dem Dekantieren der Mutterlauge in den anderen Schenkel wurden die Kristalle mit frisch aufdestilliertem Cyclohexan gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und in Ampullen unter Stickstoff abgefüllt. Sie schmolzen, ab 105° erhitzt, bei 121° u. Zers. Im Sonnenlicht färbten sie sich in wenigen Minuten violett. Gesamtausbeute 37,5% d. Th.

$C_{43}H_{35}P$ (582,71)	Ber.	C 88,62	H 6,05
	Gef.	» 88,25	» 6,09

1,8 g Tetraphenyl-trityl-phosphor wurden in überschüssiger konz. Bromwasserstoffsäure kurze Zeit auf den Siedepunkt der Säure erhitzt, wobei in der Vorlage neben Bromwasserstoffsäure 80 mg Benzol (Ausbeute 33,2% d. Th.) aufgefangen wurden, das über m-Dinitrobenzol charakterisiert wurde. Das im Kölbchen verbliebene Öl wurde mit Benzol ausgezogen und das nach dem Verjagen des Benzols zurückbleibende Tritan aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute des bei 91—93° schmelzenden Kohlenwasserstoffs (Mischprobe) 15,9% d. Th. Das beim Extrahieren ungelöste Salzgemisch schmolz nach dem Umkristallisieren aus Wasser, dem etwas Äthanol zugefügt war, bei 288—297°.

$[(C_6H_5)_3P \cdot C(C_6H_5)_3]Br$ (585,52) Ber. Br 13,65 Gef. Br 14,52
$[(C_6H_5)_4P]Br$ (419,31) Ber. Br 19,06

Danach besteht das Salzgemisch aus 1 Teil Tetraphenyl-phosphoniumbromid und 4 Teilen Triphenyl-trityl-phosphonium-bromid. Das letztere Salz wurde aus dem Chlorid durch Umsetzung mit Kaliumbromid in Wasser bereitet und schmolz bei 290—294°.

$C_{37}H_{30}PBr$ (585,52) Ber. Br 13,65 Gef. Br 13,58

D. Tetraphenyl-p-tolyl-phosphor

1. Eine Suspension von 5 g (10,7 mMol) Tetraphenyl-phosphoniumjodid in 15 ccm absol. Äther wurde mit 12 ccm einer ätherischen 1,05n-p-Tolyllithium-Lösung (12,6 mMol) 7 Tage lang geschüttelt. Nach dem Dekantieren der dunkelbraunen Lösung wurde der Rückstand mit absol. Äther ausgewaschen. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhielt man den Tetraphenyl-p-tolyl-phosphor in farblosen Nadeln vom Schmp. 123° u. Zers. Ausbeute 27,7% d. Th.

$C_{31}H_{27}P \cdot 0{,}5\ C_6H_{12}$ (472,60) Ber. C 86,40 H 7,04
Gef. » 86,31 » 6,78

2. 21,5 g des nach W. Reppe und W. J. Schweckendiek[19]) dargestellten Komplexsalzes: $[(C_6H_5)_3P]_2 \cdot NiBr_2 \cdot 2Cl \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$ wurden in 400 ccm siedendem Wasser gelöst, heiß filtriert und mit Kaliumjodid versetzt. Das ausgefallene Triphenyl-p-tolyl-phosphonium-jodid bildete nach dem Umkristallisieren aus Wasser farblose, monoklin-prismatische Kristalle vom Schmp. 212—214°. Ausbeute 77,7% d. Th.

$C_{25}H_{22}PJ$ (480,34) Ber. J 26,42 Gef. J 26,45

Eine Suspension von 5 g (10,4 mMol) Triphenyl-p-tolyl-phosphoniumjodid in 15 ccm absol. Äther wurde unter Stickstoff mit 12 ccm einer ätherischen 1n-Phenyl-lithium-Lösung (12,0 mMol) 7 Tage lang geschüttelt. Nach dem Dekantieren der dunkelbraunen Lösung wurde der Rückstand mit absol. Äther gewaschen. Der aus Cyclohexan umkristallisierte Tetraphenyl-p-tolyl-phosphor schmolz bei 123° u. Zers. und gab bei der Mischprobe mit dem unter 1. dargestellten Präparat keine Schmelzpunktsdepression. Ausbeute 64,5% d. Th.

Beide Präparate reagierten bei ihrer Zersetzung in siedender Bromwasserstoffsäure gleichartig; neben einer Mischung von Benzol und Toluol resultierte ein Salzgemisch aus etwa 3 Teilen Triphenyl-p-tolyl-phosphonium-bromid und 1 Teil Tetraphenyl-phosphonium-bromid[20]).

---

[19]) Liebigs Ann. Chem. **560**, 104 (1948); der BASF-Ludwigshafen sei für die freundliche Überlassung des Präparates gedankt.

[20]) Experimentelle Einzelheiten s. Dissertation G. Geissler, Tübingen **1952**.

Optischer Anhang

Die Infrarot-spektren von Triphenylamin, Triphenyl-phosphin, N-Phenyl-carbazol und P-Phenyl-diphenylen-phosphin wurden mit einem 2-Bündel-Infrarot-photospektrometer, Perkin-Elmer, Modell 21, aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde CCl_4 verwendet; für das Gebiet zwischen

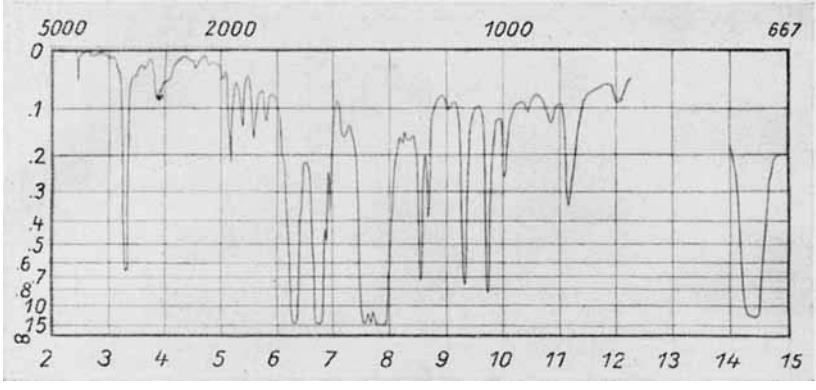


Fig. 1
IR.-Spektrum des Triphenylamins in CCl_4

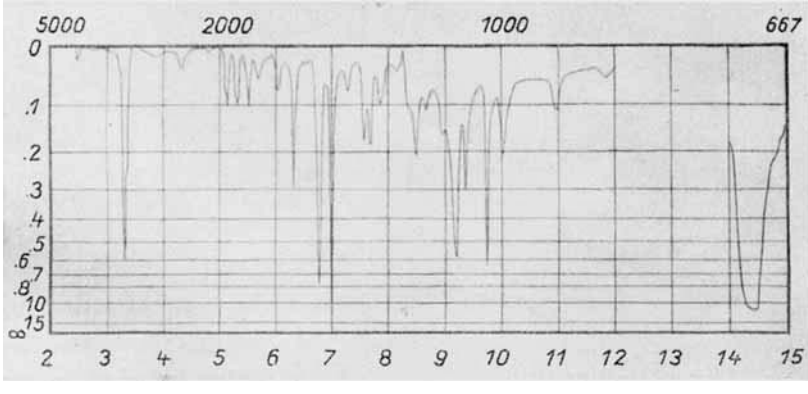


Fig. 2
IR.-Spektrum des Triphenyl-phosphins in CCl_4

12 und 14 μ (Eigenabsorption des Tetrachlorkohlenstoffs) wurden die Messungen in Schwefelkohlenstoff wiederholt.

Die Oberschwingungen zwischen 5 und 6 μ im Spektrum des Triphenylamins und Triphenyl-phosphins sind nach Zahl, Lage und Form für monosubstituiertes Benzol charakteristisch. Die C=C-Valenzschwingungen der Benzolringe bei 6,3 μ sind beim Triphenyl-phosphin viel weniger intensiv als beim

Triphenylamin, obwohl beide Präparate bei derselben Schichtdicke und bei angenähert gleicher Konzentration gemessen wurden; vermutlich trägt der Phosphor eine geringere Ladung, was sich in einer Verkleinerung der Dipolmomentänderung bei der Schwingung und damit in der Intensität der Bande

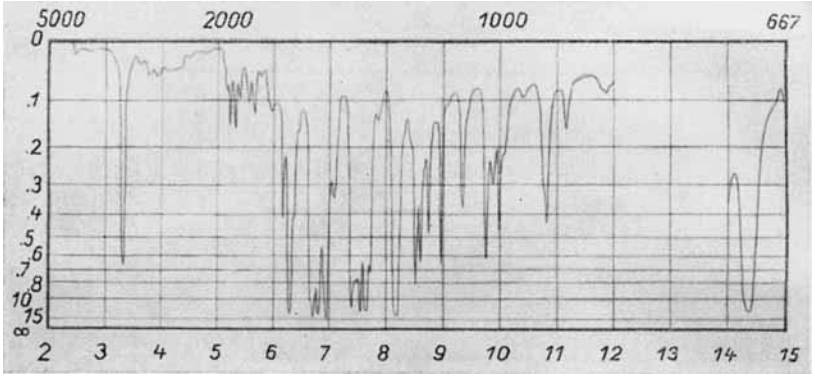


Fig. 3
IR.-Spektrum des N-Phenyl-carbazols in CCl_4

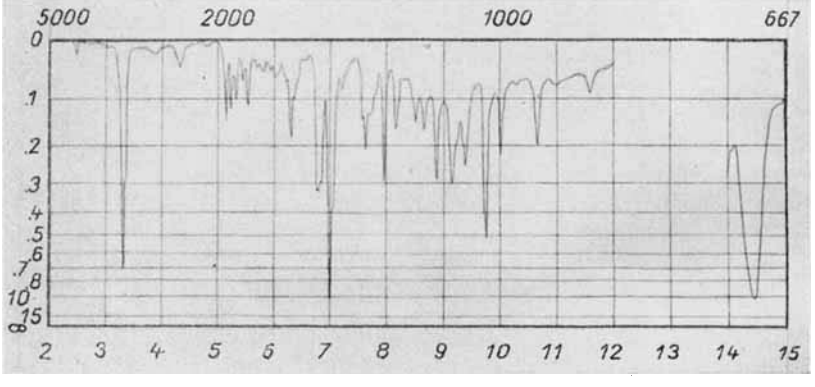


Fig. 4
IR.-Spektrum des P-Phenyl-diphenylen-phosphins in CCl_4

äußert. Zwei intensive "Out of plane wagging-Schwingungen"[21]) bei 13,4 und 14,4 μ (Fig. 1 und 5), bzw. bei 13,55 und 14,4 μ (Fig. 2 und 5) sind für monosubstituierte Benzolringe charakteristisch.

Die Oberschwingungen zwischen 5 und 6 μ beim N-Phenyl-carbazol (Fig. 3) und P-Phenyl-diphenylen-phosphin (Fig. 4) dürften aus den Schwingungen von mono- und di-substituierten Benzolringen kombiniert sein. Die C=C-Schwingung bei 6,27 μ (Fig. 3) ist wie beim Triphenylamin (Fig. 1) sehr

[21]) Vgl. L. Zechmeister, „Fortschritte organ. Naturstoffe", Bd. V, S. 359 (von R. S. Rasmussen), Wien **1948**.

intensiv, während die C=C-Schwingung des Phenyl-diphenylen-phosphins bei 6,3 μ (Fig. 4) in ihrer geringen Intensität der des Triphenyl-phosphins (Fig. 2) entspricht. Bei beiden Phosphorverbindungen findet man die P-Phenyl-Schwingung bei 7 μ. "Out of plane waggings-Schwingungen" treten jetzt bei 13,20, 13,42,

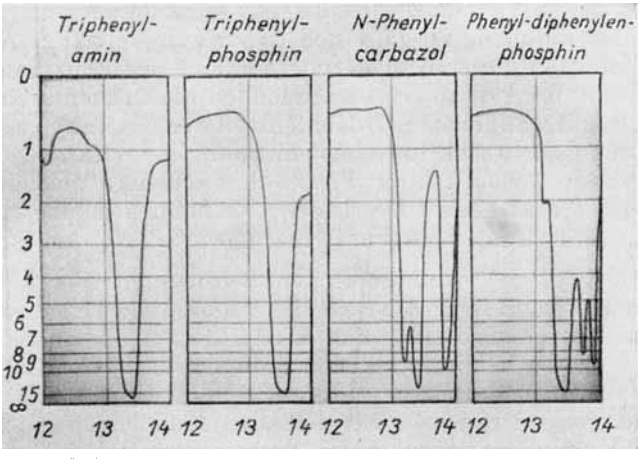


Fig. 5
IR.-Spektren zwischen 12 und 14 μ in CS_2

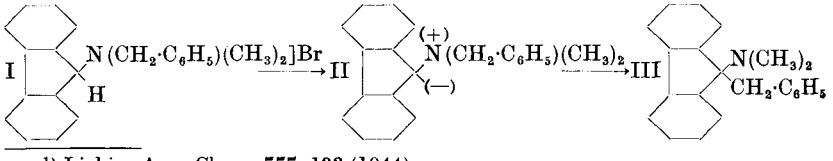
13,85 und 14,15 μ (Fig. 3 und 5), bzw. bei 13,45, 13,73, 13,90 und 14,45 μ (Fig. 4 und 5) auf. Hier handelt es sich eindeutig um die Schwingungen von mono- und di-substituierten Benzolringen (beim Phenyl-carbazol: 13,42 und 14,15 μ für mono-substituiertes Benzol und 13,20 und 13,85 μ für disubstituiertes Benzol).

Zur Stevensschen Umlagerung von Oniumsalzen

Von *Georg Wittig* und *Heinrich Laib*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)
(Eingelaufen am 20. Januar 1953)

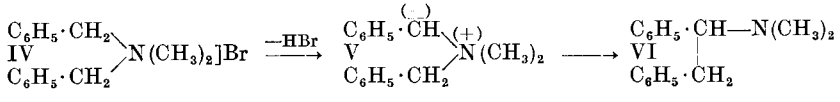
Wie G. Wittig und G. Felletschin[1]) festgestellt hatten, lagert sich das 9-Fluorenyl-benzyl-dimethyl-ammonium-bromid (I) unter der Einwirkung von Natrium-äthylat oder Phenyl-lithium in das (9-Benzyl-fluorenyl)-dimethylamin (III) um:



[1]) Liebigs Ann. Chem. **555**, 133 (1944).

Der Chemismus dieser von Th. St. Stevens und Mitarbeitern[2]) entdeckten Reaktion ist dahingehend aufgeklärt worden, daß aus dem Ammoniumsalz in Gegenwart der protonen-einfangenden Alkoholat-, bzw. Phenyl-Anionen ein Ylid, hier das orangerote Fluorenylid II, gebildet wird, das mit seiner beweglichen Benzylgruppe nur kurzlebig ist und sich daher zum tertiären Amin III isomerisiert. Bei dieser Umlagerung löst sich der Benzylrest kationisch, also unter Aufgabe seines bindenden Elektronendubletts vom Stickstoff und wandert zum 9-Kohlenstoff der Fluorenylgruppe hin. Hierbei handelt es sich um einen intraionischen Prozeß, d. h. die Benzylgruppe wechselt ihren Platz, ohne das Kraftfeld des intermediär gebildeten Ylids zu verlassen, wie bei den analog zu formulierenden Ätherisomerisationen[3]) nachgewiesen worden ist[4]).

Das Benzylid V wird unter den Bedingungen der basenkatalysierten Reaktion langsamer als das Fluorenylid II entstehen, da die abspaltbaren Protonen am Benzyl fester als am Fluorenyl haften. Aber die Ylidisomerisation muß sich bei jenem rascher als bei II vollziehen, da das negativ aufladende Dublett an dem das Isomerisationszentrum repräsentierenden Kohlenstoffatom, das ja erst die Umlagerung auslöst, bei II stärker als bei V von dem benachbarten aromatischen System beansprucht ist; die orangerote Farbe von II weist auf die größere Resonanzstabilisierung hin[5]):



In diesem Zusammenhang interessierte die Frage, ob auch das positiv geladene Oniumatom bei der Umlagerung mitwirkt, und wie sich die Isomerisationstendenz ändert, wenn man den positiv geladenen Stickstoff durch Phosphor, Arsen und Antimon ersetzt.

Das aus 9-Brom-fluoren und Trimethyl-phosphin bereitete Trimethyl-9-fluorenyl-phosphonium-bromid (VII) bildete beim Schütteln in ätherischer Suspension mit Phenyllithium unter Stickstoff das hellgelbe Trimethyl-phosphonium-fluorenylid (VIII)[6]), das bei Zugabe von verd. Salzsäure das

[2]) J. chem. Soc. (London) **1930**, 2107, 2119; **1932**, 69, 1932.

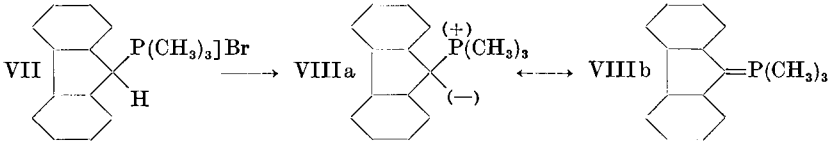
[3]) G. Wittig u. L. Löhmann, Liebigs Ann. Chem. **550**, 260 (1942).

[4]) Vgl. S. W. Kantor u. Ch. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4122 (1951).

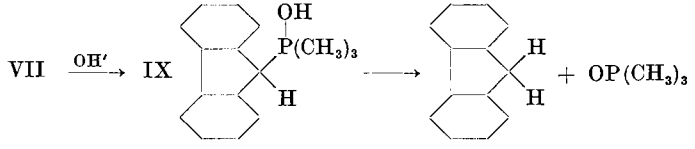
[5]) G. Wittig u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **572**, 1 (1951).

[6]) Andere „Betaine" entsprechender Konstitution wurden von F. Krollpfeiffer u. K. Schneider (Liebigs Ann. Chem. **530**, 38 (1937)), ferner von L. A. Pinck u. G. E. Hilbert, J. Amer. chem. Soc. **69**, 723 (1947) und insbesondere von F. Kröhnke (Chem. Ber. **83**, 253, 291 (1950)) hergestellt.

Ausgangssalz (Cl statt Br) zurücklieferte. Ganz anders als das schon früher dargestellte Trimethyl-ammonium-fluorenylid[1]) verhielt sich VIII gegenüber Wasser. Während jenes das Trimethyl-fluorenyl-ammonium-hydroxyd bildet, zerfiel VIII zu



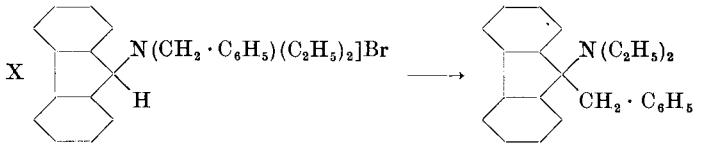
Fluoren und Trimethyl-phosphinoxyd. Zu diesen beiden Spaltprodukten gelangte man unmittelbar, wenn man eine wäßrige Lösung von VII mit Natronlauge behandelt:



Das unterschiedliche Verhalten beider Ylide läßt sich nur so deuten, daß der Phosphor im Gegensatz zum Stickstoff sein Oktett zu einem Dezett aufweiten kann, wie der homöopolare Charakter des Pentaphenyl-phosphors aufzeigt. Daher wird sich die C—P-Bindung von VIIIa in Mesomerie mit VIIIb einer realen Doppelbindung nähern, wonach VIII sinnvoller als Trimethyl-phosphin-fluorenyliden zu bezeichnen wäre. Aus demselben Grunde werden die OH-Ionen des Wassers und der Natronlauge das homöopolare Hydroxyd IX bilden, das im elektrolytischen Gleichgewicht mit dem dissoziierten Phosphonium-hydroxyd stehend in Fluoren und Trimethyl-phosphinoxyd zerfällt. Hiermit in Übereinstimmung steht ferner, daß VIII auch bei 24-stündigem Erhitzen auf 100° unverändert bleibt (stabilisierende Wirkung der C=P-Bindung), während das Trimethyl-ammonium-fluorenylid dabei Trimethylamin unter Bildung von Dibiphenylen-äthen und dessen Polymerisaten abspaltet.

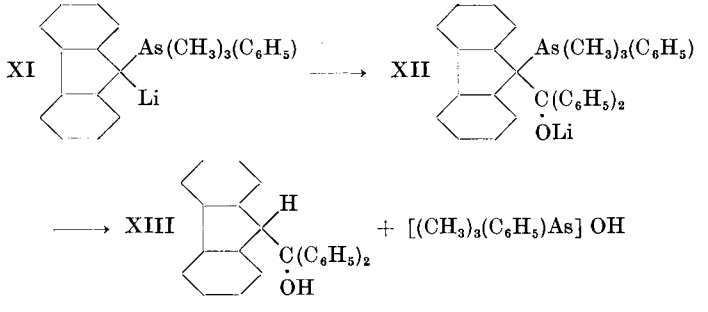
Es fragt sich nun, wie sich ein Phosphoniumsalz gegenüber Phenyl-lithium verhält, das statt einer Methylgruppe den beweglicheren Benzylrest am Phosphor bindet. Da die Bereitung des erforderlichen Dimethyl-benzyl-phosphins auf Schwierigkeiten stieß, wurde das Diäthyl-benzyl-fluorenyl-phosphonium-bromid und zum Vergleich das Diäthyl-benzyl-fluorenyl-ammonium-bromid (X) synthetisiert. Das Ammoniumsalz X verwandelte sich mit Phenyl-lithium — den Erwartungen entsprechend —

über sein orangerotes Ylid in das (9-Benzyl-fluorenyl)-diäthylamin, dessen Brommethylat in Übereinstimmung mit der angenommenen Konstitution bei 200° in Benzal-fluoren und Methyl-diäthyl-ammonium-bromid zerfiel:



Das entsprechende Phosphoniumsalz X (P statt N) lieferte bei seiner Umsetzung mit Phenyl-lithium das hellgelbe Diäthyl-benzyl-phosphin-fluorenyliden, ohne daß eine Isomerisation erfolgte. Denn bei der nachfolgenden Behandlung mit Bromwasserstoffsäure wurde das Ausgangssalz zurückerhalten. Auch bei längerem Erhitzen auf 100° blieb das „Ylid" unverändert, und bei Steigerung der Temperatur auf 190° zersetzte es sich zu einem braunroten Harz, aus dem sich Dibiphenylen-äthen isolieren ließ.

Weiterhin wurde Trimethyl-fluorenyl-arsonium-bromid (VII, As statt P) mit Phenyl-lithium in das gelbe Fluorenyliden-Derivat VIII (As statt P) verwandelt, das wie sein Phosphor-Analoges VIII mit Bromwasserstoffsäure das Ausgangssalz zurücklieferte, dagegen mit Wasser oder Natronlauge in Fluoren und Trimethyl-arsinoxyd zerfiel. Bemerkenswert ist das Verhalten des Trimethyl-arsin-fluorenylidens gegen überschüssiges Phenyl-lithium, das sich an die C=As-Bindung zu der orangeroten Verbindung XI addiert:

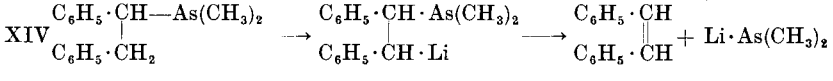


Das hieraus mit Benzophenon entstehende Carbinolat XII spaltete sich in Wasser zu XIII und dem über sein Jodid nachgewiesenen Trimethyl-phenyl-arsonium-hydroxyd auf. XIII

wurde zu seiner Charakterisierung mittels Acetylchlorid in das 1,1-Diphenylen-2,2-diphenyl-äthen übergeführt. Diese Umsetzungen in ihrer Gesamtheit zeigen, daß das Arsen wie der Phosphor einen fünften Liganden homöopolar zu binden vermag.

Daher stand zu erwarten, daß das aus Dimethyl-benzyl-fluorenyl-arsonium-bromid (I, As statt N) mit Phenyl-lithium bereitete, hellgelbe Fluorenyliden-Derivat nicht isomerisiert, da ja die Ylidstruktur als Voraussetzung zur Umlagerung weitgehend, wenn auch nicht völlig unterdrückt ist. Daß die Benzylgruppe in der Tat nicht abgewandert ist, folgt aus der Rückbildung des Ausgangssalzes mit Halogenwasserstoffsäure und aus der Aufspaltung mit Wasser zu Fluoren und Dimethyl-benzyl-arsinoxyd.

Daß aber geeignete Arsoniumsalze zur Stevensschen Umlagerung befähigt sind, beweist das Dimethyl-dibenzyl-arsonium-bromid. Die bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auftretende und nach einiger Zeit wieder verschwindende gelbe Lösungsfarbe deutet bereits darauf hin, daß sich das intermediär auftretende Benzylid (V, As statt N) zum Dimethyl-(1,2-diphenyl-äthyl)-arsin (XIV) isomerisiert haben wird. Die Beweisführung stützt sich darauf, daß das tertiäre Arsin mit konz. Salzsäure Dibenzyl vom Schmp. 52° abspaltete, und daß jenes ein wohldefiniertes Jodmethylat vom Schmp. 226—228° lieferte. Das neben XIV isolierte Stilben verdankt seine Entstehung offenbar der Metallierung des Arsins durch noch vorhandenes Phenyl-lithium entsprechend dem Schema:



Auch hier wieder tritt uns entgegen, daß die Umlagerungstendenz bei Benzyliden ausgeprägter als bei Fluorenyliden ist. Gleichzeitig unterstreicht die hier beobachtete Stevenssche Isomerisation, daß die C=As-Bindung (und ebenfalls die C=P-Bindung) nicht einer C=C-Bindung gleichzusetzen ist, sondern daß die Grenzform der semipolaren Bindung nach außen hin wirksam an dem Elektronenzustand zwischen Kohlenstoff- und Arsen-atom teilhat.

Abschließend sollte das Trimethyl-fluorenyl-stibonium-bromid auf sein Verhalten gegenüber protonen-einfangenden Mitteln hin geprüft werden. Doch führte die Umsetzung von 9-Brom-fluoren mit Trimethyl-stibin nicht zu dem gewünschten Salz, da statt dessen Dibiphenylen-äthan neben dem nicht näher untersuchten Stibinbromid entstand.

Dagegen ist das Dimethyl-dibenzyl-stibonium-bromid durch Anlagerung von Benzylbromid an Dimethyl-benzyl-stibin zu gewinnen. Seine Umlagerung zum Dimethyl-(1,2-diphenyl-äthyl)-stibin (VI, Sb statt N) in Gegenwart von Phenyl-lithium erfolgte hier in einigen Minuten. Daß der Vorgang sich hier sehr viel schneller als beim Dimethyl-dibenzyl-arsonium (bzw. ammonium)-bromid abspielt, ist wohl darauf zurückzuführen, daß das Stiboniumsalz leichter löslich (7,4 mg in 100 ccm Äther) als das Arsoniumsalz (0,5 mg) und Ammoniumsalz (1,0 mg) ist. Beweisend für die Konstitution des tertiären Stibins ist die Abspaltung von Dibenzyl mit konz. Salzsäure. Außerdem bildete es mit Methyljodid das zugehörige Jodmethylat, dessen Zusammensetzung analytisch gesichert wurde.

Zusammenfassend ergibt sich, daß nicht nur gewisse quaternäre Ammoniumsalze der Stevensschen Umlagerung fähig sind, sondern auch entsprechende Oniumsalze mit anderen positiv geladenen Zentralatomen wie Arsen und Antimon. In der Reihe der Fluorenylidene hingegen ist die Ylidform als mesomerer Anteil bei den Phosphor- und Arsen-Derivaten zu wenig ausgeprägt, als daß sich eine Isomerisation herbeiführen ließe.

Beschreibung der Versuche

A. *Diäthyl-benzyl-9-fluorenyl-ammonium-bromid*

Eine Lösung von 12,2 g (0,05 Mol) 9-Brom-fluoren[7]) vom Schmp. 103—104° und 9 g (0,055 Mol) Diäthyl-benzyl-amin[8]) vom Sdp. 92—93°/15 in 20 ccm Nitromethan wurde nach 24 Stunden mit absol. Äther verdünnt und das ausgefallene Ammoniumsalz aus absol. Äthanol/Äther umkristallisiert. Es schmolz bei 159—160°. Ausbeute 55% d. Th.

$C_{24}H_{26}NBr$ (408,37) Ber. Br 19,57 Gef. Br 19,77

Umsetzung mit Phenyl-lithium. Eine Suspension von 2 mMol Diäthyl-benzyl-fluorenyl-ammonium-bromid in 10 ccm absol. Äther wurde unter Stickstoff mit 2,3 ccm einer ätherischen 1n-Phenyl-lithium-Lösung (2,3 mMol) 8 Stunden lang geschüttelt, wobei die Mischung nach vorübergehender Orangefärbung hellgelb wurde und der Bodenkörper verschwand. Nach dem Zersetzen mit 10 ccm Wasser wurde die abgetrennte ätherische Schicht über Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther verjagt. Das verbleibende Diäthyl-(9-benzyl-fluorenyl)-amin schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 93—94°. Ausbeute 90% d. Th.

$C_{24}H_{25}N$ (327,45) Ber. C 88,03 H 7,70
Gef. » 88,34 » 7,52

[7]) Dargestellt nach G. Wittig u. F. Vidal, Chem. Ber. **81**, 368 (1948).
[8]) V. Meyer, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 310 (1877).

Das aus einer Lösung von 1 mMol Diäthyl-(9-benzyl-fluorenyl)-amin und 0,5 ccm Methylbromid in 2 ccm absol. Äther nach 14 Stunden auskristallisierte Brommethylat schmolz nach dem Trocknen (i. V. bei 60°) bei 164—165° u. Zers. Ausbeute 50% d. Th. — 0,1 g davon wurden in einem gewinkelten Glührröhrchen bei 14 Torr thermisch zersetzt. Nach halbstündigem Erhitzen auf 200° hatte sich am Ende des Röhrchens Methyl-diäthyl-ammonium-bromid vom Schmp. 165—170° niedergeschlagen. Das gleichzeitig gebildete Benzalfluoren wurde mit Äther herausgelöst und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 74—76° (Mischprobe ohne Depression).

B. Phosphonium-salze

Trimethyl-9-fluorenyl-phosphonium-bromid

Aus 0,5 Mol Methyl-magnesiumbromid und 0,07 Mol Phosphortrichlorid wurde nach A. W. Hofmann[9]) unter Stickstoff eine ätherische Lösung von Trimethyl-phosphin bereitet, das zusammen mit dem Lösungsmittel unter Stickstoff abdestilliert wurde. Hierzu fügte man 0,03 Mol 9-Brom-fluoren in 100 ccm absol. Äther und ließ die Mischung 12 Stunden stehen. Nach 2-maligem Umlösen aus Methanol/Äther schmolz das Phosphoniumsalz bei 218—219°. Ausbeute 35% (bezogen auf das Phosphortrichlorid).

$C_{16}H_{18}PBr$ (321,22) Ber. Br 24,88 Gef. Br 24,96

Umsetzung mit Phenyl-lithium. Eine Suspension von 1 mMol Trimethyl-fluorenyl-phosphonium-bromid in 5 ccm absol. Äther ließ man mit 1,3 ccm einer ätherischen 1n-Phenyl-lithium-Lösung (1,3 mMol) 6 Stunden lang stehen. Die zunächst zu beobachtende grüne Fluoreszenz war nach 5 Min. verschwunden. Das abgeschiedene gelbe Trimethyl-phosphin-fluorenyliden blieb auch nach 24-stündigem Erhitzen seiner ätherischen Suspension auf 100° unter Stickstoff unverändert.

Bei Zugabe von 0,1n-Salzsäure ging der gelbe Niederschlag in Lösung. Daraus wurde mit Kaliumjodid das Trimethyl-fluorenyl-phosphonium-jodid ausgefällt, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 214—216° u. Zers. schmolz. Die Mischprobe mit einem aus Trimethyl-fluorenyl-phosphonium-bromid und Kaliumjodid hergestellten Vergleichspräparat schmolz ohne Depression.

Bei der Zersetzung des Fluorenylidens mit Wasser schied sich Fluoren ab, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 112—113° bildete (Mischprobe). Die wäßrige Lösung versetzte man mit einigen ccm einer gesättigten Lösung von Trichloressigsäure; aus der eingeengten Lösung kristallisierte sein Addukt mit Trimethyl-phosphinoxyd vom Schmp. 64°[10]) aus. — Bei Zusatz von 0,1n-Natronlauge zu einer Lösung von 1 mMol Trimethyl-fluorenyl-phosphonium-bromid in wenig Wasser fiel zunächst das gelbe Fluorenyliden aus, das beim Erwärmen in das farblose Fluoren überging. Ausbeute 81% d. Th.

Das aus 1 mMol Trimethyl-fluorenyl-phosphonium-bromid und Phenyl-lithium in der oben beschriebenen Weise bereitete Fluorenyliden wurde unter Stickstoff mit einer Lösung von 1,5 mMol Methyljodid in 5 ccm absol. Äther versetzt und im Dunkeln 12 Stunden lang geschüttelt. Das farblos ausgefallene Trimethyl-(9-methyl-fluorenyl)-phosphonium-jodid bildete nach dem Umlösen aus Methanol/Äther farblose Nädelchen vom Schmp. 246 bis 250° u. Zers. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{17}H_{20}PJ$ (382,25) Ber. J 33,20 Gef. J 33,01

[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **4**, 431 (1871).

[10]) H. Pickard u. R. Kenyon, J. chem. Soc. [London] **89**, 264 (1909).

Diäthyl-benzyl-9-fluorenyl-phosphonium-bromid

Eine Lösung von 3 g 9-Brom-fluoren und 1,1 g Diäthyl-benzyl-phosphin vom Sdp. 112—118°/14[11]) in 50 ccm absol. Äther ließ man unter Stickstoff 12 Stunden stehen. Nach 2-maligem Umlösen aus Methanol/Äther schmolz das abgeschiedene Phosphoniumsalz bei 201—205°. Ausbeute 2,1 g. Die farblosen Kristalle sind sehr hygroskopisch.

$C_{21}H_{26}PBr$ (425,36) Ber. Br 18,79 Gef. Br 18,97

Umsetzung mit Phenyl-lithium. Eine Suspension von 1,4 mMol Diäthyl-benzyl-fluorenyl-phosphonium-bromid in 5 ccm absol. Äther wurde mit 1,5 ccm einer ätherischen 1n-Phenyl-lithium-Lösung (1,5 mMol) 10 Stunden geschüttelt, wobei die anfänglich auftretende grüne Fluoreszenz rasch verschwand und sich das gelbe Diäthyl-benzyl-phosphin-fluorenyliden abschied. Beim Erhitzen des verschlossenen Rohrs auf 100° blieb es unverändert. Das unter Stickstoff abgesaugte und mit Äther gewaschene Präparat zersetzte sich zwischen 140° und 190° zu einer braunroten Masse, aus der durch Umlösen mit Chloroform/Äthanol wenige rote Kristalle vom Schmp. 180—185° zu isolieren waren. Ein Mischschmp. mit Dibiphenylen-äthen vom Schmp. 186—187° ergab keine Depression.

Das in einem neuen Ansatz bereitete Fluorenyliden wurde in verd. Bromwasserstoffsäure gelöst. Nach Zugabe von Kaliumjodid fiel das Diäthyl-benzyl-fluorenyl-phosphonium-jodid aus, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 190—195° u. Zers. schmolz und mit dem aus dem Phosphoniumbromid und Kaliumjodid hergestellten Vergleichspräparat vom Schmp. 192—196° u. Zers. ohne Depression schmolz.

Bei der Zersetzung des Fluorenylidens mit Wasser bildete sich das bei 112—113° schmelzende Fluoren. Ebenso bei Zusatz von Natronlauge zu einer wäßrigen Lösung von Diäthyl-benzyl-fluorenyl-phosphonium-bromid.

C. Arsoniumsalze

Trimethyl-9-fluorenyl-arsonium-bromid

Eine Lösung von 10 g (0,041 Mol) 9-Brom-fluoren und 4,8 g (0,04 Mol) Trimethyl-arsin[12]) in 30 ccm absol. Äther ließ man unter Stickstoff 4 Tage stehen und erhitzte die Mischung anschließend einige Stunden auf 100°. Das ausgeschiedene Arsoniumsalz schmolz nach dem Umfällen aus Äthanol/Äther bei 205—206°. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{16}H_{18}AsBr$ (365,13) Ber. Br 21,89 Gef. Br 21,55

Aus einer Lösung von 3 mMol des Arsoniumsalzes in wenig Wasser fiel bei Zusatz von Kaliumjodid das Trimethyl-fluorenyl-arsonium-jodid aus, das Nadeln vom Schmp. 182—184° bildet. Ausbeute 87% d. Th.

$C_{16}H_{18}AsJ$ (412,13) Ber. J 30,80 Gef. J 30,60

Umsetzung mit Phenyl-lithium. Eine Suspension von 2 mMol Trimethyl-fluorenyl-arsonium-bromid in 10 ccm absol. Äther wurde mit 2,4 mMol ätherischem Phenyl-lithium unter Stickstoff 24 Stunden lang geschüttelt. Hierbei war nicht die bei den Phosphoniumsalzen auftretende Fluoreszenz zu beobachten. Das abgeschiedene gelbe Trimethyl-arsin-fluorenyliden wurde mit 5 ccm verd. Bromwasserstoffsäure zersetzt und zu der wäßrigen

[11]) N. Collie, J. chem. Soc. [London] **53**, 723 (1888).
[12]) H. Hibbert, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 161 (1906).

Lösung nach Abtrennen der ätherischen Schicht Kaliumjodid-Lösung hinzugefügt. Das auskristallisierte Trimethyl-fluorenyl-arsonium-jodid schmolz bei 181—183° (Mischprobe). Ausbeute 85% d. Th.

Das aus einem neuen Ansatz bereitete Fluorenyliden lieferte beim Zersetzen mit Wasser das bei 113—114° schmelzende Fluoren. Ausbeute 69% d. Th. Aus dem wäßrigen Filtrat wurde nach Zugabe von Kaliumjodid-Lösung das in geringer Menge vorhandene Ausgangssalz als Trimethyl-fluorenyl-arsonium-jodid abgeschieden und zu dem Filtrat eine Lösung von Pikrinsäure in Wasser hinzugefügt. Dabei fiel das Pikrat des Trimethyl-arsinoxyds vom Schmp. 218—220°[13]) aus. Ausbeute 78% d. Th. Zu denselben Zersetzungsprodukten führte die Umsetzung des Trimethyl-fluorenyl-arsoniumbromides mit Natronlauge oder Natrium-methylat in Methanol.

Eine Suspension von 0,5 mMol Trimethyl-fluorenyl-arsonium-bromid in 15 ccm absol. Äther wurde mit 1,2 mMol ätherischem Phenyl-lithium unter Stickstoff 3 Tage lang geschüttelt. Der anfänglich gelbe Bodenkörper hatte sich rötlich und die überstehende Lösung orangerot gefärbt. Nach Zusatz von 0,5 mMol Benzophenon wurde die Mischung 6 Stunden lang geschüttelt, wobei die rote Farbe der Lösung verschwand. Beim Zersetzen mit Wasser schied sich das 9-Fluorenyl-diphenyl-carbinol ab, das abgesaugt und in Acetylchlorid 2 Stunden gekocht wurde. Das entstandene 1,1-Diphenylen-2,2-diphenyläthen schmolz nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 224—225° (Mischprobe mit Vergleichspräparat ohne Depression). Ausbeute 60% d. Th.

Die wäßrige Schicht, die sich bei der Zersetzung des Ansatzes mit Phenyllithium gebildet hatte, wurde i. V. bei 40° eingedampft, der Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen und mit verd. Jodwasserstoffsäure versetzt. Nach 12 Stunden wurde das ausgeschiedene Trimethyl-phenyl-arsonium-jodid aus wenig Äthanol umkristallisiert. Das bei 244—246° schmelzende Salz gab mit einem Vergleichspräparat[14]) keine Schmelzpunktsdepression.

Dimethyl-benzyl-9-fluorenyl-arsonium-bromid

7,3 g (0,03 Mol) 9-Brom-fluoren und 6 g (0,03 Mol) Dimethyl-benzylarsin vom Sdp. 62—64°/0,2[15]) in 10 ccm absol. Äther wurden unter Stickstoff 3 Tage geschüttelt und 8 Tage sich überlassen. Das auskristallisierte Arsoniumsalz schmolz nach dem Umfällen aus Methanol/Äther bei 182—184° u. Zers. Ausbeute 72% d. Th.

$C_{22}H_{22}AsBr$ (441,23) Ber. Br 18,11 Gef. Br 17,94

Zu einer Lösung von Dimethyl-benzyl-fluorenyl-arsonium-bromid in wenig warmem Wasser fügte man Kaliumjodid in Wasser. Das aus Wasser umkristallisierte Arsonium-jodid schmolz bei 174—176° u. Zers. Ausbeute 78% d. Th.

$C_{22}H_{22}AsJ$ (488,23) Ber. J 26,00 Gef. J 26,24

Umsetzung mit Phenyl-lithium. Eine Suspension von 1 mMol Dimethyl-benzyl-fluorenyl-arsonium-bromid in 5 ccm absol. Äther wurde mit 1,1 mMol ätherischem Phenyl-lithium 8 Stunden lang unter Stickstoff geschüttelt. Nach einer anfänglich hellorangen Färbung wurde die Mischung gelb.

---

[13]) A. Valeur u. P. Gailliot, Bull. Soc. chim. France (4) **41**, 1489 (1927).

[14]) A. Bertheim, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 273 (1914).

[15]) E. Roberts, E. E. Turner u. F. W. Bury, J. chem. Soc. (London) **1926**, 1443.

Die Zersetzung des gelben Fluorenylidens mit verd. Salzsäure lieferte nach Zugabe von wäßrigem Kaliumjodid das Dimethyl-benzyl-fluorenyl-arsonium-jodid, das nach dem Umkristallisieren aus wenig Äthanol bei 174—176° schmolz (Mischprobe). Ausbeute 67% d. Th.

Die Zersetzung des Fluorenylidens mit Wasser führte zum Fluoren, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 113—114° schmolz (Mischprobe). Ausbeute 87% d. Th.

1 mMol Dimethyl-benzyl-fluorenyl-arsonium-bromid wurde in ätherischer Suspension mit 2,1 mMol Phenyl-lithium in der beschriebenen Weise 8 Stunden lang geschüttelt. Zu der Mischung mit dem ockergelben Bodenkörper fügte man 1 mMol Benzophenon und schüttelte das Reaktionsgut weitere 8 Stunden. Nach der Hydrolyse wurde das sich abscheidende 9-Fluorenyl-diphenyl-carbinol abgesaugt und durch 2-stündiges Kochen in Acetylchlorid in 1,1-Diphenylen-2,2-diphenyl-äthen verwandelt. Es schmolz nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 224—225° (Mischprobe). Ausbeute 70% d. Th.

Dimethyl-dibenzyl-arsonium-bromid

Eine Mischung von 3,4 g (20 mMol) Benzyl-bromid und 3,0 g (15 mMol) Dimethyl-benzyl-arsin[15]) ging im Laufe von 2 Tagen in einen Kristallbrei über, der abgesaugt und aus Äthanol/Äther umgefällt wurde. Das Arsoniumbromid schmolz bei 147—148°.

$C_{16}H_{20}AsBr$ (367,15) Ber. Br 21,77 Gef. Br 21,71

Umsetzung mit Phenyl-lithium. Eine Suspension von 3 mMol Dimethyl-dibenzyl-arsonium-bromid in 10 ccm absol. Äther wurde mit 3 mMol ätherischem Phenyl-lithium unter Stickstoff 36 Stunden lang geschüttelt. Nach vorübergehender Verfärbung über gelb nach rot war die Mischung farblos geworden. Nun zersetzte man sie mit Wasser, trocknete die ätherische Schicht und verjagte den Äther. Das zwischen 90° und 130° (0,05 Torr) übergehende Öl wurde von dem auskristallisierten Stilben (aus Äthanol, Schmp. 122—123°, Mischprobe) durch Absaugen befreit und unter Stickstoff mit Methyljodid in absol. Äther versetzt. Die im Laufe von 24 Stunden ausgeschiedenen Kristalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus wenig Äthanol bei 226—228°. Ausbeute an Trimethyl-(1,2-diphenyl-äthyl)-arsonium-jodid etwa 50% d. Th.

$C_{17}H_{22}AsJ$ (428,18) Ber. J 29,64 Gef. J 29,50

Ein gleicher Ansatz mit Phenyl-lithium wurde mit Wasser zersetzt und das nach Verjagen des Lösungsmittels aus der ätherischen Schicht resultierende Dimethyl-(1,2-diphenyl-äthyl)-arsin unter Stickstoff mit konz. Salzsäure aufgekocht. Nach dem Ausäthern verblieb eine kristalline Masse, die durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol in Stilben vom Schmp. 122—123° und in Dibenzyl vom Schmp. 52° zerlegt wurde (Mischproben mit Vergleichspräparaten).

D. Stiboniumsalze

Versuch zur Darstellung des Trimethyl-9-fluorenyl-stibonium-bromids

Zu einer Lösung von 0,57 Mol Methyl-magnesium-jodid in 500 ccm absol. Äther ließ man unter Rühren und Kühlen auf —20° 0,19 Mol einer Lösung von Antimon-trichlorid in 100 ccm absol. Äther zutropfen. Der Kolbeninhalt wurde unter Stickstoff abdestilliert (Bad bis auf 170°), wobei das Trimethylstibin[16]) zusammen mit dem Äther überging. Eine Probe wurde mit Brom in das

[16]) H. Hibbert, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 160 (1906).

Trimethyl-stibin-dibromid vom Schmp. 192—193° u. Zers. übergeführt. Da die Literatur[17]) den Schmp. 170—180° u. Zers. angibt, wurde das Dibromid analysiert.

$C_3H_9SbBr_2$ (326,69) Ber. Br 48,92 Gef. Br 48,85

Zu der so bereiteten Lösung von Trimethyl-stibin fügte man unter Stickstoff 0,1 Mol 9-Brom-fluoren, schüttelte die Mischung 2 Stunden lang, wobei das Brom-fluoren in Lösung ging, und ließ sie 8 Tage stehen. Das abgeschiedene Dibiphenylen-äthan wurde abgesaugt und getrennt von dem nach 36-stünd. Erhitzen des Filtrates auf 90° ausgefallenen Dibiphenylen-äthan aus Äther umkristallisiert. Beide Präparate schmolzen bei 239—240° und gaben in der Mischprobe mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktsdepression. Ausbeute 57,5% (bezogen auf das 9-Brom-fluoren).

Dimethyl-dibenzyl-stibonium-bromid

Eine Lösung von 0,11 Mol Dimethyl-brom-stibin vom Sdp. 173 bis 177°/735[18]) in 100 ccm absol. Äther ließ man in eine Lösung von Benzylmagnesium-chlorid (0,12 Mol) in 250 ccm absol. Äther unter Stickstoff innerhalb einer Stunde unter Rühren eintropfen. Nachdem noch 20 Min. lang gekocht wurde, zersetzte man die Mischung mit eisgekühlter Ammoniumchlorid-Lösung unter Rühren, trennte die ätherische Schicht ab, trocknete sie über Natriumsulfat und verjagte den Äther. Das Dimethyl-benzyl-stibin ging bei 110—112°/0,4 als farbloses Öl über.

12,2 g davon (0,05 Mol) wurden unter Stickstoff mit 17,1 g (0,1 Mol) Benzylbromid 50 Stunden stehen gelassen. Nach Zusatz von wenig absol. Äther wurde das entstandene Stibonium-bromid abgesaugt und aus Äthanol/Äther umgefällt. Es schmolz bei 159—160°. Ausbeute 12,5 g.

$C_{16}H_{20}SbBr$ (414,00) Ber. Br 19,30 Gef. Br 18,93

Eine Lösung von 2 mMol des Stibonium-bromids in wenig Wasser schied bei Zusatz von wäßrigem Kaliumjodid das Dimethyl-dibenzyl-stibonium-jodid aus, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 122—124° schmolz.

$C_{16}H_{20}SbJ$ (461,00) Ber. J 27,53 Gef. J 27,59

Umsetzung mit Phenyl-lithium. Zu einer Suspension von 5,7 mMol Dimethyl-dibenzyl-stibonium-bromid in 20 ccm absol. Äther fügte man unter Stickstoff 6 mMol einer ätherischen Phenyl-lithium-Lösung, wobei unter Erwärmung der Mischung ein gelber Bodenkörper gebildet wurde, der sich in 5 Min. entfärbte. Nach der Zugabe von Wasser wurde die ätherische Schicht abgehoben, getrocknet und vom Äther befreit. Es resultierte ein Öl, dessen bei 90—100°/0,05 übergehende Fraktion mit ätherischem Methyljodid 2 Tage lang unter Stickstoff stehengelassen wurde. Das ausgeschiedene Trimethyl-(1,2-diphenyl-äthyl)-stibonium-jodid schmolz nach dem Umfällen aus Äthanol/Äther bei 209—214° u. Zers. — Ausbeute 77% d. Th. bei einem Ansatz, der vor Zugabe von Methyljodid nicht mit Wasser zersetzt war.

$C_{17}H_{22}SbJ$ (475,03) Ber. J 26,72 Gef. J 27,00

Aus dem Filtrat des abgesaugten Stibonium-jodids wurde Dibenzyl vom Schmp. 52° isoliert (Mischprobe).

[17]) H. Landolt, J. prakt. Chem. (1) **84**, 335 (1882).

[18]) G. T. Morgan u. G. R. Davies, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A **110**, 523 (1925).

Das aus 1,9 mMol Dimethyl-dibenzyl-stibonium-bromid und 1,9 mMol Phenyl-lithium entstandene Dimethyl-(1,2-diphenyl-äthyl)-stibin wurde nach Zersetzung des Ansatzes mit Wasser und nach Verjagen des Äthers mit 5 ccm konz. Salzsäure unter Stickstoff kurz aufgekocht. Das Dibenzyl schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 51—52° (Mischprobe). Ausbeute 91,5% d. Th.

Eine Suspension von 2 mMol Dimethyl-dibenzyl-stibonium-bromid in 10 ccm absol. Äther wurde mit 4,2 mMol ätherischem Phenyl-lithium 36 Stunden lang geschüttelt. Nach der Hydrolyse der orangeroten Lösung und nach dem Verjagen des Lösungsmittels der ätherischen Schicht schieden sich aus dem verbleibenden Öl Kristalle ab, die nach Umkristallisation aus Äthanol bei 121—122° schmolzen. Die Mischprobe mit Stilben war ohne Depression. Ausbeute 52% d. Th.

Über Peptid-Synthesen II:

Umsetzung von Phosphorazoverbindungen mit Acylaminosäuren und Acylpeptiden

Von *Stefan Goldschmidt* und *Hans Lautenschlager*

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Techn. Hochschule München)

(Eingegangen am 24. Januar 1953)

Peptid-Synthesen beruhen im allgemeinen auf einer Aktivierung der Carboxylgruppe von Aminosäuren oder Peptiden, die durch Anhydridbildung mit den verschiedensten Säuren zustande kommen kann. Die aktivierten Derivate lassen sich dann mit Aminosäureestern bzw. Aminosäuren umsetzen. Im Gegensatz dazu wurde in der ersten Arbeit dieser Reihe[1]) eine neue Peptid-Synthese beschrieben, bei der die Aminogruppe von Aminosäureestern aktiviert ist durch Überführung derselben in N-Carbonylaminosäureester (Isocyanatfettsäureester), die sich mit Acylaminosäuren bzw. Acylpeptiden unter Verlust von Kohlendioxyd zu Acylpeptidestern umsetzen lassen.

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir eine weitere Peptid-Synthese[2]), die von den „Phosphorazoverbindungen" Gebrauch

[1]) St. Goldschmidt u. M. Wick, Liebigs Ann. Chem. **575**, 217 (1951).

[2]) Vgl. Ref. über Vortrag St. Goldschmidt, Angew. Chem. **62**, 538 (1950); S.-B. math.-naturwiss. Kl. bayer. Akad. Wiss. München **1951**, 13 (vorgetragen 6. 7. 1951); Dipl.-Arbeit H. Lautenschlager, T. H. München **1951**.

macht. Aromatische Phosphorazoverbindungen hat A. Michaelis[3]) zuerst beschrieben. Er stellte aus Anilinchlorhydrat und Phosphortrichlorid zunächst Phenylphosphorazochlorid (C_6H_5NPCl) dar, das bei der Umsetzung mit Anilin Phenylphosphorazoanilid ($C_6H_5NPNHC_6H_5$) lieferte. Es gelang ihm jedoch nicht, seine Zusammensetzung durch Analyse sicher zu bestätigen, da beim Umkristallisieren erhebliche Schwierigkeiten auftraten. In neuerer Zeit haben H. W. Grimmel und Mitarbeiter[4]) gezeigt, daß man Phosphorazoamide in einfacher Weise erhalten kann, wenn 5 Mol eines primären Amines mit 1 Mol Phosphortrichlorid in einem indifferenten Lösungsmittel umgesetzt werden.

$$(1)\quad 5\,RNH_2 + PCl_3 \longrightarrow \underset{(I)}{RN=P{-}NHR} + 3\,RNH_2 \cdot HCl \quad (R = C_6H_5)$$

Die Phosphorazoamide zeichnen sich durch große Reaktionsfähigkeit aus. So gehen sie durch Feuchtigkeit in ein sogenanntes Hydrat über, das aber seinen Reaktionen nach als N-substituierte diamidophosphorige Säure (III) anzusprechen ist[5]). Wäßrige Mineralsäuren spalten die Phosphorazoverbindungen in 2 Mol Amin und phosphorige Säure[3]). Mit organischen Carbonsäuren dagegen setzen sie sich in der Wärme unter Bildung von substituierten Säureamiden (II) und von metaphosphoriger Säure um[4]).

$$(2)\quad RN{=}P{-}NHR + 2\,R'COOH \rightarrow \underset{(II)}{2\,RNHCOR'} + \tfrac{1}{x}(HPO_2)_x$$

$$+ H_2O \rightarrow \underset{(III)}{(RNH)_2POH} \xrightarrow{2H_2O} RNH_2 \cdot H_3PO_3 + RNH_2$$

Die Konstitution der Phosphorazoverbindungen erscheint noch nicht vollkommen sichergestellt. Formal gleichen sie den Diazoamidoverbindungen. Eine echte Doppelbindung zwischen Phosphor und Stickstoff ist jedoch unwahrscheinlich[6]). In der Tat sind sie wohl dimolekular, wie sich am Beispiel von Phosphorazoaryliden ergab[4]). Ferner muß man die Möglichkeit diskutieren, daß das Wasserstoffatom nicht an den Stickstoff, sondern analog wie in der phosphorigen Säure und ihren Diestern an Phosphor gebunden ist[7]).

[3]) A. Michaelis u. G. Schroeter, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 494 (1894).

[4]) H. W. Grimmel, A. Guenther u. J. F. Morgan, J. Amer. chem. Soc. **68**, 539 (1946).

[5]) Von A. Michaelis (l. c.) als Anilinsalz der Phenylimido-phosphorigen Säure ($C_6H_5N{=}POH \cdot NHC_6H_5$) formuliert.

[6]) In der vorliegenden Arbeit wird der Einfachheit halber eine Doppelbindung zwischen Stickstoff und Phosphor geschrieben.

[7]) Mit der Untersuchung der Phosphorazoverbindungen sind wir z. Z. beschäftigt.

Die obenerwähnte Reaktion der Phosphorazoamide mit Carbonsäuren sollte sich zu einer Peptid-Synthese ausbauen lassen, wenn man als primäres Amin einen Aminosäureester (IV) verwendet und als Carbonsäure eine Acylaminosäure (VI) oder ein Acylpeptid (VII).

(3) $5\,\mathrm{RCH(NH_2)\cdot COOC_2H_5}$ (IV) $+ \mathrm{PCl_3} \longrightarrow \mathrm{C_2H_5OOC\cdot CH(R)\cdot N{=}P{-}NH\cdot CH(R)\cdot COOC_2H_5}$ (V) $+ 3\,\mathrm{RCH(NH_2)\cdot HCl\cdot COOC_2H_5}$

(4) a) $\mathrm{V} + 2\,\mathrm{R{-}CH(NHAc)COOH} \rightarrow 2\,\mathrm{R{-}CH(NHAc)\cdot CO\cdot NH\cdot CH(R)\cdot COOC_2H_5} + \frac{x}{x}(\mathrm{HPO_2})_x$ (VI)

b) $\mathrm{V} + 2\,\mathrm{R'CH(NHAc)\cdot CO\cdot NH\cdot CH(R'')\cdot COOH} \rightarrow \mathrm{R'CH(NHAc)\cdot CO\cdot NH\cdot CH(R'')\cdot CO\cdot NH\cdot CH(R)\cdot COOC_2H_5}$ (VII) (VIII) $+ \frac{x}{x}(\mathrm{HPO_2})_x$

Wir untersuchten zunächst, ob sich eine Acylaminosäure mit einer Phosphorazoverbindung umsetzen läßt und wählten dazu die Reaktion des bekannten Phenylphosphorazoanilids mit Carbobenzoxyglykokoll, die mit einer Ausbeute von 86% zu Carbobenzoxyglyzinanilid führte. Wir haben uns ferner davon überzeugt, daß zwischen Aminosäureestern und Phosphortrichlorid in normaler Weise die Bildung einer Phosphorazoverbindung stattfindet, indem wir das primäre Reaktionsprodukt aus Glykokoläthylester und Phosphortrichlorid mit Benzoesäure zum Hippursäureäthylester umsetzten. Man kann also in einfacher Weise Aminosäureester über ihre Phosphorazoverbindungen acylieren. Die Acylierung optisch aktiver Aminosäuren ist zuweilen mit einer teilweisen oder völligen Razemisierung verbunden. Im Gegensatz dazu unterbleibt die Razemisierung, wenn man den angegebenen Weg benutzt. So wird z. B. beschrieben, daß die Phenacetylierung von S-Benzyl-l-cystein durch Phenylacetylchlorid in alkalischer Lösung mit teilweiser Razemisierung verbunden ist[8]), während die Reaktion von Phenylessigsäure mit der Phosphorazoverbindung des S-Benzyl-l-cysteinmethylesters in fast quantitativer Ausbeute zum optisch reinen Phenacetyl-S-benzyl-l-cysteinmethylester führt.

Zur Herstellung der Phosphorazoverbindungen von Aminosäureestern haben wir uns zuerst der Reaktion (3) bedient, die wir in Toluol ausführten. Diese Methode hat den Nachteil, daß drei Fünftel des eingesetzten, meist kostbaren Aminosäureesters als Chlorhydrat zurückgewonnen werden und infolgedessen für die direkte weitere Umsetzung verlorengehen. Wir fanden, daß man diesem Nachteil

[8]) L. C. King u. F. H. Suydam, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5499 (1952).

entgehen kann, wenn man die Reaktion in basischem Milieu ausführt. So kann man den eingesetzten Aminosäureester vollkommen ausnützen, wenn man dem Toluol eine der abgespaltenen Salzsäure äquivalente Menge eines tertiären Amins (z. B. Triäthylamin) zusetzt, das in Form seines in Toluol unlöslichen Chlorhydrates zurückerhalten wird. Verwendet man als tertiäre Base Pyridin, dann ist der Zusatz der äquivalenten Menge zum Toluol nicht ausreichend. Die Ausbeuten gehen dann stark zurück, wie wir fanden. Arbeitet man dagegen in reinem Pyridin als Lösungsmittel, so verläuft die Reaktion fast quantitativ, auch wenn man nicht die freien Aminosäureester, sondern ihre leichter zugänglichen Chlorhydrate direkt verwendet.

Im Gegensatz zu den aus primären aromatischen Aminen, wie Anilin, gewonnenen Phosphorazoverbindungen, die kristallisieren, erhält man aus Aminosäureestern nur zähe, viskose Massen, denen jede Neigung zur Kristallisation fehlt. Auch durch Destillation unter vermindertem Druck lassen sie sich nicht reinigen, da sie dabei eine vollkommene Zersetzung erleiden. Für alle weiteren Umsetzungen spielt dieses an sich unerfreuliche Verhalten aliphatischer Phosphorazoverbindungen keine Rolle, da man alle Reaktionen mit ihren Lösungen ausführen kann. Zur Erzielung guter Ausbeuten muß man nur darauf achten, daß die Umsetzung von Aminosäureester und Phosphortrichlorid stets im Molverhältnis 2:1 erfolgt.

Peptid-Synthesen

Entsprechend den bei der Bildung von Amiden gemachten Erfahrungen lassen sich die Phosphorazoverbindungen der Aminosäureester bequem mit Acylaminosäuren oder Acylpeptiden zu Acylpeptidestern umsetzen. Man kann dabei so verfahren, daß man die Tolluollösung von Phosphorazo- und Acylverbindung einige Stunden zum Sieden erhitzt. Es hat sich jedoch als vorteilhafter erwiesen, die Reaktion in Pyridin auszuführen. Die Verwendung dieses Lösungsmittels besitzt die bereits bei der Darstellung der Phosphorazoverbindung geschilderten Vorzüge. Außerdem erfolgt die Reaktion der Phosphorazoverbindung mit der Acylaminosäure in Pyridin bei wesentlich niedrigerer Temperatur, oft einfach durch längeres Stehenlassen bei Zimmertemperatur. Dadurch erhält man ein reineres Reaktionsprodukt und oft bessere Ausbeuten. Die von uns dargestellten Peptide sind in der umstehenden Tabelle wiedergegeben.

Wie man sieht, bewegen sich die Ausbeuten meist über 80%, wobei die neue Methode infolge ihrer Einfacheit große Vorteile aufweist. Sie kann auch ohne Bedenken auf optisch aktive Aminosäuren ausgedehnt werden, da wir bis jetzt keine Razemisation bei

Die dargestellten Amide und Peptide

Dargest. Verbdg.	Aminkomp.	Säurekomp.	Ausbeute	Meth.
Amide:				
Benzanilid	Anilin	Benzoesäure	80%	a
Cbzo-Glyzinanilid	Anilin	Cbzo-Glyzin	86%	a
Hippursäureester	Glykokollester	Benzoesäure	77%	a
Phenacetyl-S-Bz-l-cystein-ester	S-Bz-l-cystein-methylester. HCl	Phenylessig-säure	95%	e
Dipeptidäthylester:				
Cbzo-glycylglycin	Gly-Ä	Cbzo-gly	75%	a
Cbzo-glycylglycin	Gly-Ä	Cbzo-gly	91%	b. u. c
Cbzo-glycylglycin	Gly-Ä	Cbzo-gly	87%	d
Cbzo-glycylglycin	Gly-Ä	Cbzo-gly	78%	e
Cbzo-glycyl-dl-valin	dl-Val-Ä.HCl	Cbzo-gly	93—95%	d
Cbzo-glycyl-dl-leucin	dl-Leu-Ä	Cbzo-gly	95%	a
Cbzo-glycyl-dl-isoleucin	dl-Isoleu-Ä	Cbzo-gly	87%	a
Cbzo-glycyl-l-leucin	l-Leu-Ä.HCl	Cbzo-gly	89%	d
Cbzo-glycyl-dl-C-phenyl-glycin[9])	dl-C-Phgly-M	Cbzo-gly	98%	a
Cbzo-glycyl-dl-phenyl-alanin	dl-Phen-al-Ä	Cbzo-gly	81%	d
Cbzo-dl-alanylglycin	Gly-Ä.HCl	Cbzo-dl-al	98%	d
Cbzo-dl-alanyl-dl-alanin	dl-Al-Ä.HCl	Cbzo-dl-al	84%	d
Cbzo-dl-valyl-dl-valin	dl-Val-Ä.HCl	Cbzo-dl-val	75%	d
Cbz-glycyl-β-alanin	β-Al-Ä.HCl	Cbzo-gly	77%	d
α,ε-Bis-Cbzo-dl-lysyl-ε-Cbzo-dl-lysin	ε-Cbzo-dl-lys-Ä. HCl	α,ε-Bis-Cbzo-dl-lys	86%	d
α,ε-Bis-Cbzo-dl-lysylglycin	Gly-Ä.HCl	α,ε-Bis-Cbzo-dl-lys	84%	d
Cbzo-glycyl-ε-Cbzo-dl-lysin	ε-Cbzo-dl-lys-Ä. HCl	Cbzo-gly	78%	d
Phth-glycylglycin	Gly-Ä.HCl	Phth-gly	81%	d
Phth-dl-valylglycin	Gly-Ä.HCl	Phth-dl-val	74%	d
Tripeptide:				
Cbzo-glycylglycyl-glycin	Gly-Ä	Cbzo-gly-gly	88%	a
Cbzo-glycylglycyl-glycin	Gly-gly-Ä	Cbzo-gly	90—95%	c. u. d
α,ε-Bis-(Cbzo-glycyl)-dl-lysin[9])	dl-Lys-M.2 HCl	Cbzo-gly	79%	d
Tetrapeptid:				
Cbzo-Tetraglycin	Gly-gly-Ä.HCl	Cbzo-gly-gly	97%	d

Abkürzungen

Cbzo = Carbobenzoxy Al = Alanin Leu = Leucin Phgly = Phenylglycin
Bz = Benzyl Gly = Glycin Lys = Lysin Ä = Äthylester
Phth = Phthalyl Isoleu = Isoleucin Phen = Phenylalanin M = Methylester

[9]) Methylester.

den beiden Folgereaktionen beobachten konnten. Sie bietet weiter gegenüber der Isocyanat-Methode Vorteile, wenn es sich um die Darstellung höherer Peptide handelt. Bei Anwendung der letzteren kann man längere Peptidketten nur herstellen, indem man ein Acylpeptid mit einem N-Carbonylaminosäureester zur Reaktion bringt; denn N-Carbonylderivate von Peptidestern lassen sich nicht darstellen, da hier sofort Ringschluß zu einem Hydantoin eintritt[1]). Im Gegensatz dazu entstehen sowohl unter Verwendung von Aminosäureestern (Gl. 3) wie von Peptidestern (Gl. 5) die entsprechenden Phosphorazoverbindungen (V bzw. X). Man kann infolgedessen längere Peptidketten — außer nach Gleichung 4b — auch in folgender Weise herstellen, wobei an Stelle von XI auch ein Acylpeptid eingesetzt werden kann.

(5) $2\,C_2H_5OOC\cdot\underset{R}{CH}\cdot NH\cdot CO\cdot\underset{R''}{CH}\cdot NH_2\cdot HCl + PCl_3 \xrightarrow[-5HCl]{\text{Pyridin}}$
(IX)

$$\rightarrow C_2H_5OOC\cdot\underset{R}{CH}\cdot NH\cdot CO\cdot\underset{R''}{CH}\cdot N{=}P{-}NH\cdot\underset{R''}{CH}\cdot CO\cdot NH\cdot\underset{R}{CH}\cdot COOC_2H_5$$
(X)

(6) $X + 2\,R'\underset{\underset{Ac}{NH}}{CH}\cdot COOH \xrightarrow{\text{Pyridin}} 2\,R'\underset{\underset{Ac}{NH}}{CH}\cdot CO\cdot NH\cdot\underset{R''}{CH}\cdot CO\cdot NH\cdot\underset{R}{CH}\cdot CO_2C_2H_5 + \frac{x}{x}(HPO_3)_x$
(XI) (XII)

Der Erwähnung unter den dargestellten Peptiden bedarf noch der α,ε-Bis-(Cbzo-glycyl)-dl-lysinester (XIV). Zu seiner Herstellung wurde zunächst Phosphortrichlorid mit der gleichen molekularen Menge dl-Lysinester zur Reaktion gebracht (Gl. 7); die Phosphorazoverbindung reagierte dann in der üblichen Weise (Gl. 8).

(7) $NH_2\cdot(CH_2)_4\cdot\underset{NH_2}{CH}\cdot COOCH_3 + PCl_3 \xrightarrow[-3HCl]{\text{Pyridin}} \underset{\underset{\displaystyle N}{|}}{\overset{\displaystyle CH_2{-}(CH_2)_3{-}CH{-}COOCH_3}{|}}{NH{-}P{=}N}$
(XIII)

(8) $XIII + 2\,\underset{\underset{Cbzo}{NH}}{CH_2}\cdot COOH \rightarrow CbzoNH\cdot CH_2\cdot CO\cdot NH\cdot\underset{\underset{(CH_2)_3}{|}}{CH}\cdot COOCH_3 + \frac{x}{x}(HPO_3)_x$

$$CbzoNH\cdot CH_2\cdot CO\cdot NH\cdot CH_2$$
(XIV)

$$-(P{=}N(CH_2)_4\cdot\underset{\underset{COOR}{|}}{CH}\cdot NH)_x{-}P{=}N(CH_2)_4\cdot\underset{\underset{COOR}{|}}{CH}\cdot NH{-}P{=}$$
(XV)

Es ist wahrscheinlich, daß, entsprechend der Gleichung 7 eine ringförmige Phosphorazoverbindung (ausgezeichnete Löslichkeit!) entstanden ist und nicht etwa durch Kettenbildung ein hochmolekulares Produkt (XV).

Eine ähnliche Reaktionsfolge wie die in dieser Veröffentlichung benützte, liegt wohl einer Untersuchung von O. Süs[10]) zugrunde, der vor einiger Zeit gezeigt hat, daß man aus Acylaminosäuren, Aminosäureestern und Phosphortrichlorid in Benzol und Dioxan Acylpeptide gewinnen kann. Wenn unsere Vorstellung über den Reaktionsmechanismus zutrifft, so sollte man das molare Mengenverhältnis Phosphortrichlorid zu Acylaminosäure zu Aminosäureester nicht 1:1:1 wählen, da ja entsprechend den oben gegebenen Gleichungen 1 Mol Phosphortrichlorid mit 5 Mol Aminosäureester reagiert, wobei nur 1 Mol Phosphorazoverbindung entsteht, das sich mit 2 Mol Acylaminosäure zum Dipeptidester umsetzt. Das günstigste Molverhältnis sollte in diesen Lösungsmitteln also 1:2:5 sein.

Wir selbst konnten durch Versuche feststellen, daß sich die Synthese von Peptidestern in gleicher Weise, wie oben beschrieben, auch erreichen läßt, wenn man Phosphortrichlorid zu einer Mischung von Aminosäureester und Acylaminosäure in Pyridin zugibt. Man erhält so z. B. aus Glykokollester und Cbzo-Glykokoll Cbzo-Glycylglycinester in einer Ausbeute von 78%.

In jüngster Zeit haben G. W. Anderson und Mitarbeiter[11]) vorgeschlagen, Phosphitamide zur Peptid-Synthese zu verwenden, die aus Dialkylchlorphosphiten und Aminosäureestern entstehen. Die Phosphitamide $(RO)_2PNHR'$ reagieren analog wie Phosphorazoverbindungen mit Acylaminosäuren. Die vorliegende Arbeit hat wohl den Beweis erbracht, daß die Phosphorazomethode im Gegensatz zu den Erfahrungen von G. W. Anderson[12]) ausgezeichnete Ausbeuten liefert und mit geringstem experimentellen Aufwand (besonders nach Methode d) durchführbar ist. Zudem ist das zu ihrer Durchführung benötigte Phosphortrichlorid leicht zugänglich.

Der deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fond Chemie sprechen wir für die Bereitstellung von Mitteln, die die Durchführung der Untersuchung ermöglicht haben, unseren ergebenen Dank aus.

Beschreibung der Versuche

I. Säureamide

N-Phenylphosphorazoanilid

Zu einer Lösung von 47 g (0,505 Mol) frisch dest., trockenem Anilin in 100 ccm abs. Toluol wird unter Kühlung mit Eis eine Lösung von 8,8 ccm (13,9 g oder 0,101 Mol) PCl_3 in 50 ccm Toluol unter Schütteln oder Rühren in kleinen Por-

[10]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 96 (1951).

[11]) G. W. Anderson, J. Blodinger, R. W. Young u. A. D. Welcher, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5304 (1952); auch Tetraäthylpyrophosphit läßt sich nach diesen Autoren zur Peptid-Synthese verwenden (ib. 5309).

[12]) l. c. S. 5304.

tionen gegeben. Dann läßt man 10 Min. stehen, saugt vom ausgeschiedenen Anilinchlorhydrat ab und wäscht dieses mit 125 ccm abs. Toluol nach. Aus dem Filtrat scheidet sich bei längerem Stehen ein weißer, in kaltem Toluol schwer löslicher Niederschlag ab, der sich nur langsam vermehrt. Man kühlt deshalb das Filtrat zweckmäßig mit Eis-Kochsalz, fügt Äther zu und läßt einige Tage stehen. Es scheidet sich eine weiße, blätterige Kristallmasse aus, die mit abs. Äther gewaschen wird. Insgesamt 16,2 g = 75% d. Th.

Man kann zur Isolierung der Verbindung auch das Lösungsmittel i. V. abdestillieren und den Rückstand aus abs. Toluol umkristallisieren.

Die meist würfelförmigen Kristalle schmelzen nach Umkristallisieren aus trockenem Toluol bei 200°[13]). Die Schmelze zersetzt sich unter Gasentwicklung bei 250°. Die Kristalle sind unlöslich in Alkohol, Äther, Petroläther und Wasser, schwer in kaltem Benzol, Toluol und Dioxan, leichter in denselben warmen Lösungsmitteln. Sie lösen sich gut in Essigester und Anilin; in diesem erleiden sie jedoch beim Erhitzen Zersetzung, ebenso wie in feuchten Lösungsmitteln.

$C_{12}H_{11}N_2P$	Ber.	C 67,07	H 5,18	N 13,08	P 14,40
	Gef.	» 67,02	» 5,36	» 12,84	» 14,20

Benzanilid

Eine Lösung von 7,5 g aus trockenem Toluol umkristallisiertem Phenylphosphorazoanilid (0,035 Mol) in 60 ccm Toluol wird mit 9,5 g Benzoesäure (0,077 Mol) versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich Benzanilid in weißen Nadeln ab. Nach dem Eindampfen i. V. wird der gesamte Rückstand mit 10-proc. Sodalösung digeriert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 161°. Ausbeute 8,8 g = 80% d. Th.

Carbobenzoxyglycinanilid

Zu einer Lösung von 6,7 g Anilin (0,072 Mol) in 45 ccm Toluol wird bei 0° 1,2 ccm Phosphortrichlorid in 5 ccm Toluol (0,014 Mol) getropft. Nach 10 Min. saugt man das ausgeschiedene Anilin-HCl ab und kocht das Filtrat nach Zugabe von 6,3 g Carbobenzoxyglycin (0,03 Mol) 2 Stunden unter Rückfluß. Man gießt von der metaphosphorigen Säure, die an der Gefäßwand haftet, ab und läßt abkühlen. Das Anilid wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 146°. Ausbeute 7 g = 86% d. Th.

Hippursäure

Die Lösung von 5 g Glycinäthylester in 20 ccm abs. Toluol wird mit 0,88 ccm Phosphortrichlorid in 10 ccm Toluol wie oben umgesetzt. Dann wird abgesaugt und der Rückstand mit 10 ccm Toluol gewaschen. Das Filtrat wird mit 2,5 g Benzoesäure 2,5 Stunden gekocht. Dabei scheidet sich allmählich ein gummiartiger, oranger Niederschlag von metaphosphoriger Säure an der Wand ab, von dem abgegossen wird. Nach Eindampfen i. V., Digerieren mit 10-proc. Sodalösung, Waschen mit Wasser und Trocknen werden 2,8 g gelbliche Nadeln des Hippursäureäthylesters erhalten (77% d. Th.), Schmp. 64°.

Der rohe Ester wird mit 10 ccm 2n-Natronlauge und 5 ccm Wasser auf dem Wasserbad verseift. 2 g Hippursäure vom Schmp. 187° werden nach Ansäuern der filtrierten alkalischen Lösung erhalten (90% d. Th.).

N-Phenylacetyl-S-benzyl-l-cystein-methylester (Christian Jutz)

2,61 g S-Benzyl-l-cystein-methylester-hydrochlorid und 1,37 g Phenylessigsäure werden in 20 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 0,44 ccm Phosphortrichlorid in 5 ccm wasserfreiem Pyridin zugetropft. Nach

[13]) Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

dreistündigem Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad wird das Pyridin i. V. abdestilliert und der Rückstand mit wenig Wasser in 50 ccm Essigester aufgenommen. Die Esterlösung wird je 2-mal mit 2n-Salzsäure und anschließend mit kaltgesättigter Bikarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Es hinterbleiben 3,20 g (= 95% d. Th.) des noch schwach gelblichen, kristallisierten Methylesters. Nach Umkristallisieren aus 10 ccm Essigester unter Zusatz von 16 ccm Petroläther feine, weiße Nadeln. Schmp. 80—81°.

N-Phenylacetyl-S-benzyl-l-cystein

1,38 g des obigen Esters werden in 5 ccm Aceton gelöst und 3 ccm 2n-NaOH allmählich unter Schütteln zugetropft. Nach $^1/_2$ Stunde wird die Suspension klar; man läßt noch 2 Stunden stehen, fügt 50 ccm Wasser hinzu, verjagt das Aceton i. V. und säuert mit 2n-Salzsäure an (kongosauer). Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther große, weiße Nadeln. Ausbeute 90—95% d. Th. Schmp. 92° (Literatur 88—89°)[14]).

$C_{18}H_{19}O_3NS$ Äquival.-Gew. Ber. 329,4 Gef. 330,0 und 332,0 (in Dioxan/Wasser)

$[\alpha]_D^{15} = -44°$ (Alkohol) (Lit. $[\alpha]_D^{32} = -47{,}3°$[14])

II. Dipeptide

Cbzo-glycylglycinäthylester

Methode a. Zu 16,5 g Glykokolläthylester (0,16 Mol) in 60 ccm trockenem Toluol läßt man bei 0° unter Rühren langsam 2,8 ccm (0,032 Mol) PCl_3, das über Dimethylanilin destilliert ist, in 20 ccm Toluol tropfen. Eine halbe Stunde nach Beendigung der Reaktion saugt man das ausgeschiedene Glykokollester-HCl ab, wäscht es mit Toluol nach und erhitzt Filtrat und Waschtoluol gemeinsam nach Zufügung von 13,5 g (0,064 Mol) Cbzo-glycin 3 Stunden am Rückflußkühler. Dabei scheidet sich allmählich ein oranger bis rotbrauner Niederschlag von metaphosphoriger Säure an der Gefäßwand ab, von dem nach Durchführung der Reaktion abgegossen werden kann. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. wird der Rückstand mit überschüssiger 10-proc. Sodalösung digeriert, wobei er sich im Verlauf mehrerer Stunden in eine kristalline Masse verwandelt. Diese wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. V. getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Wasser oder Essigester/Petroläther schmilzt der Ester bei 82° wie angegeben[15]). Ausbeute 14,1 g = 75% d. Th.

Methode b. Zu einer Lösung von 3,25 g Glycinäthylester in 30 ccm abs. Pyridin wird wie bei a die Lösung von 1,45 ccm PCl_3 in 10 ccm abs. Pyridin gegeben, wobei sich Pyridinhydrochlorid abscheidet. Nach einer halben Stunde wird die Mischung mit 6,7 g Cbzo-glycin 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt (Rückflußkühler, Chlorcalciumrohr). Beim Aufarbeiten wie unter a erhält man 8,5 g = 91% d. Th. Cbzo-glycylglycinäthylester vom Schmp. 82°.

Methode c. Reaktionsansatz wie unter b. Das Gemisch bleibt jedoch nach Zugabe von 6,7 g Cbzo-glycin 60 Stunden bei Zimmertemperatur (15—16°) stehen. Ausbeute wie bei b.

Methode d. 5 g fein gepulvertes Glykokolläthylester-HCl werden durch kurzes Erwärmen in Pyridin gelöst. Zur abgekühlten Masse, die fast völlig erstarrt ist, fügt man 20 ccm Pyridin und läßt dann bei 0° 1,6 ccm PCl_3 in 20 ccm Pyridin langsam zutropfen. Man läßt eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur

[14]) L. C. King u. F. H. Suydam, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5499 (1952).
[15]) St. Goldschmidt u. M. Wick, Liebigs Ann. Chem. **575**, 227 (1952).

stehen und fügt dann 7,5 g Cbzo-glycin zu. Nun erhitzt man 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad oder läßt, wie bei Methode c, bei Zimmertemperatur stehen. Beim Arbeiten in Pyridin als Lösungsmittel scheidet sich die metaphosphorige Säure meist als rotbrauner Schleier in der Lösung ab, manchmal erfolgt aber keine sichtbare Abscheidung.

Nach Abdestillieren des Pyridins i. V. zieht man den Rückstand unter Zugabe von etwas Wasser mit Essigester mehrmals aus und schüttelt den Essigesterextrakt mit verd. Salzsäure, Wasser und 2-mal mit 10-proc. Sodalösung durch. Zum Schluß wäscht man den Essigester nochmals mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, entfärbt mit Aktivkohle und engt ein. Nach Abkühlen im Eisschrank erhält man durch Zusatz von Petroläther 9,1 g Cbzo-glycylglycinäthylester (87% d. Th.). Schmp. 82°.

Methode e. 7,5 g Cbzo-glycin und 5 g fein gepulvertes Glykokolläthylester-HCl werden unter gelindem Erwärmen und Umschütteln in 50 ccm abs. Pyridin gelöst. Dann werden 1,58 ccm PCl_3 in 10 ccm Pyridin unter Kühlung mit Eis und Rühren langsam eingetropft. Man läßt eine halbe Stunde bei Raumtemperatur stehen und erhitzt dann 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad. Nach Aufarbeiten wie unter d erhält man 8,2 g Ester (= 78% d. Th.). Schmp. 82°.

Cbzo-glycylglycin

6,5 g Cbzo-glycylglycinester werden mit 25 ccm 1n-Natronlauge bei Zimmertemperatur geschüttelt (3—4 Stunden), bis von einer geringen Trübung abgesehen alles gelöst ist. Man filtriert und säuert das Filtrat unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure an (kongosauer). Das ausgefallene Dipeptid wird aus verd. Methanol oder aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 4,6 g = 78% d. Th. Schmp. 178°, übereinstimmend mit der Literatur[15]).

$C_{12}H_{14}O_5N_2$ Äquival.-Gew.[16]) Ber. 266,7, Gef. 269,6

Cbzo-glycyl-dl-valinäthylester

10 g dl-Valinäthylesterhydrochlorid, 2,5 ccm PCl_3 und 11,5 g Cbzo-glycin werden in Pyridin wie unter d umgesetzt. Nach 2,5-stündigem Erhitzen auf 100° erhält man beim Aufarbeiten 16 g = 95% d. Th. eines nichtkristallisierenden Öles. Läßt man den Reaktionsansatz 60 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, so erhält man 15,8 g (= 93% d. Th.) eines farblosen Öles.

Cbzo-glycyl-dl-valin

2,2 g Ester werden mit 7,5 ccm 1n-Natronlauge wie oben verseift. Das Dipeptid wird aus Wasser oder Essigester/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 1,7 g = 84% d. Th. Schmp. 146°.[15])

$C_{15}H_{20}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 308,2, Gef. 309,8

Cbzo-glycyl-dl-leucinäthylester

Darstellung nach Methode a aus 12,5 g dl-Leucinäthylester, 1,4 ccm PCl_3 und 6,6 g Cbzo-glycin. Der Dipeptidester kristallisiert aus viel Wasser nach längerem Stehen. Schmp. 52° [15]). Ausbeute 10,5 g = 95% d. Th.

Cbzo-glycyl-dl-leucin

3 g Dipeptidester gaben nach Erwärmen mit 10 ccm 1n-Natronlauge auf 40°, Ansäuern[17]) und Umkristallisieren aus verd. Methanol oder Essigester/Petroläther 2,1 g = 77% d. Th. Dipeptid vom Schmp. 124° [15]).

$C_{16}H_{22}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 322,4, Gef. 324,2

[16]) Bestimmungen der Äquivalentgewichte wurden, wenn nicht anders angegeben, durch Titration mit n-20-Kalilauge in Methanol/Wasser durchgeführt.

[17]) Hierbei fällt das Cbzo-Dipeptid oft zunächst ölig an.

Cbzo-glycyl-dl-isoleucinäthylester

Darstellung nach Methode a aus 21 g dl-Isoleucinäthylester, 2,3 ccm PCl_3 und 11,0 g Cbzo-glycin. Hellgelbes Öl. Ausbeute 16,1 g = 87% d. Th.

Cbzo-glycyl-dl-isoleucin

7 g des Esters werden mit 22 ccm 1 n-Natronlauge bei Zimmertemperatur verseift. Reinigung des oft ölig anfallenden Peptids wie bei dem vorhergehenden. Ausbeute 5,7 g = 86% d. Th. Schmp. 108° [15]).

$C_{16}H_{22}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 322,4, Gef. 320,2

Cbzo-glycyl-l-leucinäthylester

Darstellung nach Methode d bei Zimmertemperatur aus 10 g l-Leucinäthylester-HCl ($[\alpha]_D^{18} = +22{,}2°$ in Wasser), 2,24 ccm PCl_3 und 10,7 g Cbzo-glycin. Gelbes Öl. Ausbeute 16,1 g = 89% d. Th.

Cbzo-glycyl-l-leucin

12 g Ester werden wie bei der dl-Verbindung verseift und aufgearbeitet. Lange, farblose Nadeln vom Schmp. 104°, im Gegensatz zu M. Bergmann und Mitarbeitern[18]), die 141—142° angeben. Ausbeute 7,8 g = 70% d. Th.

$[\alpha]_D^{14,5} = -17{,}9°$ in 1 n-NaOH.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 322,2, Gef. 323,2 N 8,69 N 8,46

Glycyl-l-leucin

1,75 g Cbzo-glycyl-l-leucin in 20 ccm Eisessig und 100 mg Palladiumoxyd werden bei 40—50° mit Wasserstoff behandelt, der aus einer Glasfritte die Lösung durchströmt. Nach Beendigung der Kohlendioxydentwicklung (etwa 24 Stunden) wird vom Katalysator abfiltriert. Nach Abdampfen des Eisessigs i. V. wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, die filtrierte Lösung i. V. erneut eingedampft und der Rückstand in 3 ccm heißem Wasser gelöst. Durch Zufügen von 40 ccm Alkohol und 80 ccm Äther erhält man einen farblosen Niederschlag, der sich nach Trocknem i. V. bei 238° zersetzt (Literatur 242° (korr.)[19])). Ausbeute 0,7 g = 70% d. Th.

$[\alpha]_D^{21} = -30{,}3°$ (10-proc. Salzsäure); Literatur —31,0° [20]).

Cbzo-glycyl-dl-C-phenylglycinmethylester

Darstellung nach Methode a aus 10 g C-Phenylglycinmethylester, 1,1 ccm PCl_3 und 5,2 g Cbzo-glycin. Nach Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 106°. Ausbeute 8,4 g = 98% d. Th.

Cbzo-glycyl-dl-C-phenylglycin

Durch Verseifen von 8 g Dipeptidester mit 28 ccm 1 n-Natronlauge (wie oben) und Umkristallisieren aus Wasser oder verd. Methanol 5,8 g = 76% d. Th. vom Schmp. 190° (Literatur 190° [15])).

$C_{18}H_{18}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 342,3, Gef. 340,8

[18]) J. biol. Chemistry **164**, 753 (1946). Die Angabe des Schmp. ist entnommen aus Advances in Protein Chemistry Vol. V, 37.

[19]) E. Fischer u. J. Steingroever, Liebigs Ann. Chem. **365**, 169 (1909).

[20]) E. Abderhalden u. L. E. Weber, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2431 (1910).

Cbzo-glycyl-dl-phenylalaninäthylester

Darstellung nach Methode d aus 6 g dl-Phenylalaninäthylester-HCl, 1,18 ccm PCl_3 und 5,7 g Cbzo-glycin. Die Aufarbeitung ergibt zunächst ein gelbes Öl, das aus Essigester/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 92° liefert (Literatur 92°[15]). Ausbeute 8,1 g = 81% d. Th.

Cbzo-glycyl-dl-phenylalanin

3 g Ester werden in 8,6 ccm 1n-methanolischer-Natronlauge 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wird mit 2n-Salzsäure auf p_H 6 gebracht und die Lösung i. V. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit 10-proc. Sodalösung unter Umschütteln aufgenommen, die entstandene Lösung filtriert und mit Essigester überschichtet. Dann wird unter Umschütteln angesäuert, die Essigesterschicht abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Man kühlt auf 0° und überschichtet mit Petroläther. Weiße Nadeln vom Schmp. 161°[15]). Ausbeute 2,1 g = 75% d. Th.

$C_{19}H_{20}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 356,3, Gef. 357,4

Cbzo-dl-alanylglycinäthylester

Darstellung aus 5 g Glycinäthylesterchlorhydrat, 1,6 ccm PCl_3 und 9 g Cbzo-dl-alanin nach Methode d. Man erhält gelbe Blättchen, die durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol farblos werden. Ausbeute 11 g = 98% d. Th. Schmp. 81° (Literatur 79°[15]).

Cbzo-dl-alanylglycin

1,5 g Ester werden wie oben mit 3,5 ccm 2n-Natronlauge verseift. Kristallisation aus verd. Methanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 133° (Lit. 127°[15]). Ausbeute 1,1 g = 81% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 280,3 N 10,0
Gef. 281,8 » 10,18

Cbzo-dl-alanyl-dl-alaninäthylester

Darstellung nach Methode d aus 6 g dl-Alaninäthylester-HCl, 1,8 ccm PCl_3 und 8,7 g Cbzo-dl-alanin. Nach Kristallisation aus Essigester/Petroläther und verd. Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 75°. Ausbeute 10,5 g = 84% d. Th.

Cbzo-dl-alanyl-dl-alanin

4 g Ester werden mit 14 ccm 1n-methanolischer-Natronlauge, wie bei Cbzo-glycyl-dl-phenylalanin beschrieben, verseift. Durch Kristallisation aus verd. Methylalkohol erhält man schöne farblose Nadeln vom Schmp. 140°. Ausbeute 3 g = 82% d. Th.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 294,3 N 9,52
Gef. 295,4 » 9,79

Cbzo-dl-valyl-dl-valinäthylester

7 g dl-Valinäthylesterchlorhydrat werden nach Methode d mit 1,75 ccm PCl_3 und 9,7 g Cbzo-dl-valin umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 83° (Lit. 83—84°[21]). Ausbeute 11 g = 75% d. Th.

Cbzo-dl-valyl-dl-valin

2,2 g des Esters werden wie bei Cbzo-glycyl-dl-phenylalanin mit 7 ccm 1n-methanolischer-Natronlauge verseift. 1,6 g kleine farblose Nadeln (= 78% d. Th.) aus Methanol/Wasser. Schmp. 149° (Lit. 142—143°[21]).

$C_{18}H_{26}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 350,4 N 8,00
Gef. 351,0 » 8,32

[21]) J. N. Davis, C. r. **234**, 1183 (1952).

Cbzo-glycyl-β-alaninäthylester

7,5 g β-Alaninäthylester-HCl werden nach Methode d mit 2,2 ccm PCl_3 und 10,5 g Cbzo-glycin umgesetzt. 11,6 g zunächst ölig anfallender Ester (77% d. Th.), der aus Äther/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 63° (Lit. 63—64°[22]) ergibt.

Cbzo-glycyl-β-alanin

3 g des öligen Esters werden in 10 ccm Methanol gelöst und durch Zugabe von 10 ccm 2n-methanolischer-Natronlauge innerhalb von 3 Stunden bei Zimmertemperatur verseift. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser wird das Methanol ohne Erwärmen i. V. verjagt und die wäßrige Lösung mit 2n-Salzsäure angesäuert. Gelbliche Nadeln, 2,1 g = 76% d. Th., die durch Umkristallisieren aus Wasser farblos werden. Schmp. 140,5° (Lit. 140°[22]).

$C_{13}H_{16}O_5N_2$ Äquival.-Gew. Ber. 280,3, Gef. 280,1

α-ε-Bis-Cbzo-dl-lysylglycinäthylester

Nach Methode d aus 1,75 g Glykokolläthylester-HCl, 0,56 ccm PCl_3 und 5,2 g Bis-Cbzo-dl-lysin[23]). Nach dem Aufarbeiten kristallisiert der Dipeptidester erst nach mehrtägigem Stehen. Durch Umlösen aus Essigester/Petroläther wird er gereinigt. Farblose Nadeln vom Schmp. 83°. Ausbeute 5,3 g = 84% d. Th.

$C_{26}H_{33}O_7N_3$ Ber. N 8,41, Gef. N 8,64

α-ε-Bis-Cbzo-dl-lysylglycin

1 g Ester läßt man mit 2,4 ccm 1n-methanolischer-Natronlauge 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die Aufarbeitung erfolgt wie beim Cbzo-glycylphenylalanin. Man erhält farblose Würfel vom Schmp. 127°. Ausbeute 0,75 g = 80% d. Th.

$C_{24}H_{29}O_7N_3$ Äquival.-Gew. Ber. 471,5 N 8,91
Gef. 468,0 » 8,82

α-ε-Bis-Cbzo-dl-lysyl-ε-Cbzo-lysinäthylester

4,5 g ε-Cbzo-dl-lysinäthylester-HCl vom Schmp. 79°, die analog zum Methylester nach M. Bergmann und Mitarbeitern[24]) dargestellt waren, werden nach Methode d mit 0,58 ccm PCl_3 und 5,5 g Di-Cbzo-dl-lysin umgesetzt. Das zunächst ölig ausfallende Produkt wird aus Essigester/Petroläther und verd. Methanol umkristallisiert. Die farblosen Würfel schmelzen bei 75°. Ausbeute 7,9 g = 86% d. Th.

α-ε-Bis-Cbzo-dl-lysyl-ε-Cbzo-dl-lysin

3,0 g Ester werden mit 5 ccm 1n-methanolischer-Natronlauge, wie bei Cbzo-glycylphenylalanin beschrieben, verseift und aufgearbeitet. Das in Wasser schwer lösliche Natriumsalz fällt oft aus der noch alkalischen Lösung als Öl aus, läßt sich aber durch Verdünnen mit Wasser in Lösung bringen. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther farblose Würfel, die bei 124° schmelzen. Ausbeute 2,3 g = 80% d. Th.

$C_{36}H_{44}O_9N_4$ Äquival.-Gew. Ber. 676,7 N 8,28
Gef. 680,2 » 8,26

---

[22]) H. T. Hanson u. E. L. Smith, J. biol. Chemistry **175**, 833 (1948).
[23]) J. P. Greenstein, J. org. Chemistry **2**, 480 (1937).
[24]) J. biol. Chemistry **111**, 245 (1935).

Cbzo-glycyl-ε-Cbzo-dl-lysinäthylester

Darstellung nach Methode d aus 8 g ε-Cbzo-dl-lysinäthylester-HCl, 1,02 ccm PCl_3 und 5 g Cbzo-glycin. Gelbes Öl. Ausbeute 9,1 g = 78% d. Th.

Cbzo-glycyl-ε-Cbzo-dl-lysin

Die Lösung von 9 g Dipeptidester in 22 ccm 1 n-methanolischer-Natronlauge läßt man 25 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, bringt dann auf $p_H = 6$ und verdampft das Ganze zur Trockne i. V. Der Rückstand wird in 50 ccm 10-proc. Sodalösung aufgenommen und die alkalische Lösung mit Essigester extrahiert. Nach Abtrennen des Essigesters wird die wässerige Schicht angesäuert. Das zunächst ölig ausfallende Peptid wird aus Essigester/Petroläther und verd. Methanol umkristallisiert. 6,6 g = 78% d. Th. Weiße Würfel vom Schmp. 121°.

$C_{24}H_{29}O_7N_3$ Äquival.-Gew. Ber. 471,5 N 8,91
Gef. 475,8 » 8,73

Phthalylglycylglycinäthylester

Darstellung nach Methode d aus 12,5 g Glykokolläthylester-HCl, 4 ccm PCl_3 und 18,5 g Phthalylglycin. Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch i. V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 190° (Lit. 190°[15]). Ausbeute 21 g = 81% d. Th.

Phthalyl-dl-valylglycinäthylester

Darstellung nach Methode d aus 7 g Glycinäthylester-HCl, 13,6 g Phthalyl-dl-valin und 2,22 ccm PCl_3. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. V. wird der Rückstand mit 10-proc. Sodalösung digeriert und aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. 11,5 g farblose Blättchen = 74% d. Th.

$C_{17}H_{20}O_5N_2$ Ber. N 8,43, Gef. N 8,29

III. Tripeptide

Cbzo-triglycinäthylester

A. 4,2 g Glycinäthylester werden nach Methode a mit 0,71 ccm PCl_3 und danach mit 4,4 g Cbzo-glycylglycin in Toluol umgesetzt. Der Cbzo-triglycinäthylester kristallisiert beim Abkühlen der Reaktionslösung (35 ccm) innerhalb einiger Stunden. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmilzt er bei 166° (Lit. 166°[15]). Ausbeute 4,2 g = 88% d. Th.

B. 4 g Glycylglycinäthylester werden nach Methode c mit 1,03 ccm PCl_3 und dann 5,0 g Cbzo-glycin in Pyridin umgesetzt. Ausbeute 7,6 g = 90% vom Schmp. 166°.

C. 2 g Glycylglycinäthylester-HCl werden mit 0,45 ccm PCl_3 und 2,21 g Cbzo-glycin nach Methode d zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Ausbeute 3,4 g vom Schmp. 166° = 95% d. Th.

Cbzo-triglycin

3 g Cbzo-triglycinäthylester werden mit 10 ccm 1 n-Natronlauge 2 Stunden bei Zimmertemperatur verseift. Wenn sich alles gelöst hat, säuert man die Lösung an und extrahiert wiederholt mit Äther. Die Ätherschicht wird zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 198° (Lit. 198°[15]). Ausbeute 2,2 g = 81% d. Th.

$C_{14}H_{17}O_6N_3$ Äquival.-Gew. Ber. 323,3, Gef. 326,0

α-ε-Bis-(Cbzo-glycyl)-dl-lysinmethylester

Zu einer Suspension von 3 g dl-Lysinmethylester-bis-hydro-chlorid in 100 ccm trockenem Chloroform gibt man 10 ccm Triäthylamin und erhitzt 10 Min. am Rückflußkühler. Dann gibt man 100 ccm trockenes Pyridin zu und destilliert

60 ccm des Lösungsmittelgemisches ab. Man kühlt mit Eis und tropft bei 0° 1,23 ccm PCl_3 in 6 ccm abs. Chloroform zu. Nach einer Stunde Stehen bei Zimmertemperatur fügt man zu dem Gemisch 6 g Cbzo-glycin und kocht 5 Stunden am Rückflußkühler. Nach Abkühlen saugt man das ausgeschiedene Hydrochlorid ab und verdampft das Filtrat i. V. zur Trockne. Das zurückbleibende Öl digeriert man mit 50 ccm 10-proc. Sodalösung und nimmt dann in Essigester auf. Man trocknet den Essigesterextrakt mit Natriumsulfat, kühlt auf 0° und fügt Petroläther zu. Hierbei fällt der Ester zunächst als Öl aus, das nach 2 Tagen kristallin erstarrt. Man kristallisiert aus Essigester-Petroläther um und erhält so ein farbloses Pulver vom Schmp. 106°. Ausbeute 5,5 g = 79% d. Th.

Bis-(Cbzo-glycyl)-dl-lysin

1 g Tripeptidester wird mit 2,4 ccm 1 n-methanolischer Natronlauge, wie mehrfach beschrieben, verseift und aufgearbeitet. Das beim Ansäuern ausfallende gelbe Öl erstarrt im Verlauf einiger Tage. Man kristallisiert den erstarrten Rückstand aus Essigester um. Schmp. 134°. Ausbeute 0,75 g = 77% d. Th.

$C_{26}H_{32}O_8N_4$ Äquival.-Gew. Ber. 528,6 N 10,60
Gef. 531,4 » 10,57

Nach Hydrolyse einer Probe findet man im Papierchromatogramm (Butanol-Eisessig) einen starken Flecken von Glycin neben einem schwächeren von Lysin.

IV. Tetrapeptide

Cbzo-tetraglycinäthylester

6 g Diglycinäthylester-HCl wurden nach Methode d zunächst mit 1,4 ccm PCl_3 und danach mit 9 g Cbzo-diglycin umgesetzt. Das Gemisch blieb 10 Tage bei Zimmertemperatur (16—17°) stehen (auf dem Wasserbad ist die Reaktion in 3 Stunden beendet). Bei der Aufarbeitung erhielt man weiße Blättchen, die aus Wasser umkristallisiert wurden. Schmp. 205° (Lit. 185°[15]), Mischschmp. mit Substanz v. M. Wick 182° (Dimorphie?). Ausbeute 12,0 g = 97% d. Th.

$C_{18}H_{24}O_7N_4$ Ber. N 13,70 Gef. N 13,43.

Cbzo-tetraglycin

3 g Cbzo-tetraglycinester wurden in einer Mischung von 50 ccm Wasser und 100 ccm Dioxan in der Wärme gelöst. Man kühlt, wobei ein Teil des Esters wieder auskristallisiert, und tropft innerhalb einer Stunde unter starkem Rühren 9 ccm 1 n-Natronlauge zu. Man wartet, bis alles gelöst ist (etwa 15 Min.) und arbeitet wie beim α-ε-Bis-Cbzo-lysylglycin auf. Zum Schluß kristallisiert man aus Wasser um. Ausbeute 2,2 g = 79% d. Th., Schmp. 230° (Lit. 230°[15]). Hydrolysiert man das Tetrapeptid, so ergibt das Papierchromatogramm des Hydrolysats in Butanol-Eisessig nur den Flecken des Glykokolls.

$C_{16}H_{20}O_7N_4$ Äquival.-Gew. Ber. 380,3 Gef. 379,3.

(Abgeschlossen am 16. März 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 580

MIT 24 FIGUREN IM TEXT

1953

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

580. Band

(Mitteilungen aus dem
Institut für organische Chemie der Universität Erlangen)

(Eingelaufen am 31. Januar 1953)

Versuche in der Reihe des 1,1,6,6-Tetra-anisyl-hexans und über die oestrogene Wirkung der dargestellten Verbindungen

Von *Emil Buchta* und *Hans Weidinger*

Seitdem bekannt ist, daß Derivate des Äthylens, wie z. B. das 1,1,2-Tri-p-anisyl-äthylen[1]) einerseits und geeignet substituierte Chrysen-Abkömmlinge[2]) andrerseits, gute oestrogene Wirkung zeigen, beanspruchen Verbindungen, die sich vom 1,1,6,6-Tetra-anisyl-hexan ableiten — vor allem die 1,5-Diene und die 1,3,5-Triene — erhöhtes Interesse. Einmal könnten sie auf Grund der vier OCH_3-Gruppen in den Benzolringen zusammen mit den beiden isolierten bzw. den drei konjugierten Doppelbindungen in der aliphatischen Kette oestrogen wirksam sein und zum anderen sollten sie verhältnismäßig leicht in die gewünschten Chrysen-Derivate überführbar sein, so z. B. die Triene durch dehydrierende Cyclisierung oder die Diene — nach vorheriger doppelter Bromierung in Allylstellung mit N-Bromsuccinimid — unter Abspaltung von zwei Molekülen Bromwasserstoff und gleichzeitiger Dehydrierung.

[1]) J. M. Robson u. A. Schönberg, Nature (London) **140**, 196 (1937); A. Lacassagne u. Ng. Ph. Buu-Hoi, Experientia (Basel) **2**, 70 (1946).

[2]) W. Salzer, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **274**, 39 (1942); A. J. Birch u. H. Smith, J. chem. Soc. (London) **1951**, 1882; W. S. Johnson, C. A. Erickson u. J. Ackerman, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2251 (1952).

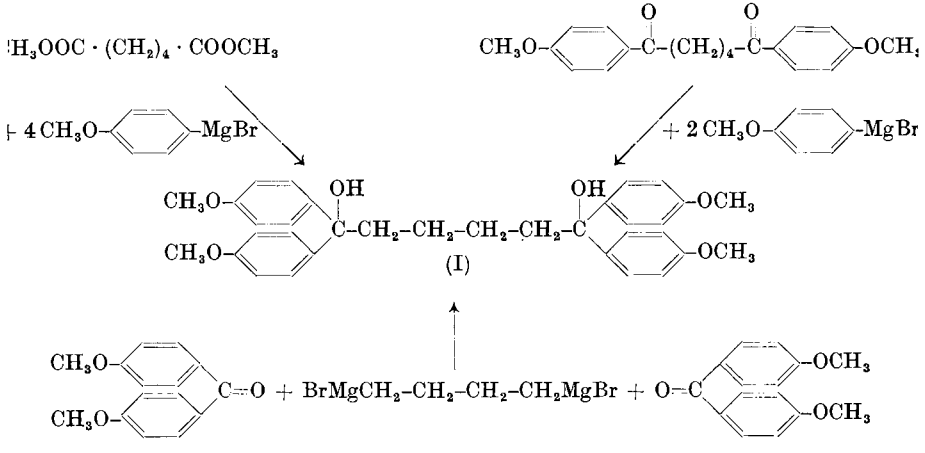
Das waren Gedanken, die uns beschäftigten, als wir mit Versuchen in der Reihe des 1,1,6,6-Tetra-anisyl-hexans begannen. Von den zahlreichen Verbindungen dieser Arbeit wurden vorerst sechs in den Farbenfabriken Bayer in Elberfeld im Tierversuch auf oestrogene Wirkung geprüft. Das 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-3,4-dibrom-hexadien-1,5 erwies sich mit 100 γ und das 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-1,5 sogar mit 12 γ bei subkutaner Applikation wirksam. Damit hat unsere Prognose z. T. ihre Bestätigung erfahren. Außerdem brachte die Bromierung der 1,5-Diene wichtige Ergebnisse, welche Schlüsse auf den Feinbau der Moleküle zulassen.

A. Die wichtigsten halogenfreien Verbindungen

1a) *1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexandiol-1,6* (I). Drei verschiedene Wege brachten uns zu dieser Verbindung. So reagiert die ätherische Lösung des p-Anisyl-magnesiumbromids mit Adipinsäure-dimethylester. Die Ausbeute war aber recht gering und überschritt in keinem der zahlreichen Ansätze 11% d. Th.

In weit besserer Ausbeute (zwischen 82 und 91% d. Th.) erhielten wir I durch Umsetzung von 1,6-Di-p-anisyl-hexandion-1,6 mit der Grignardverbindung des p-Bromanisols.

Endlich gewannen wir die farblosen Kristalle des „Diols" noch — in einer für präparative Zwecke zu geringen Menge — aus 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid und p,p'-Dimethoxy-benzophenon.



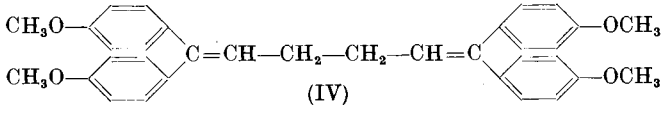
Die Struktur der Verbindung folgt aus den drei Darstellungsweisen und aus der Überführung in das 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV), dessen Konstitution durch Abbau bewiesen wurde.

1b) *1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexandiol-1,6* (II). Zu seiner Darstellung dachten wir zunächst an die ergiebigste Methode zur Gewinnung der entsprechenden Verbindung der p-Reihe. Die sicher schwere Zugänglichkeit des noch unbekannten m-Diketons ließ jedoch das Verfahren ungünstig erscheinen. Die Umsetzung von Adipinsäure-dimethylester mit der Grignard-Lösung aus m-Bromanisol lieferte zunächst nur wenig von dem gewünschten Diol (5—8% d. Th.). Es gelang jedoch — wie im experimentellen Teil näher beschrieben — die Ausbeute dieser Reaktion auf 37% d. Th. zu steigern.

1c) *1,1,6,6-Tetra-o-anisyl-hexandiol-1,6* (III) wird aus Adipinsäure-diäthylester und o-Anisyl-magnesiumbromid dargestellt.

Alle drei „Diole" sind farblos und lösen sich in konz. Schwefelsäure unter intensiver Rotfärbung.

2a) *1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5* (IV). Die Wasserabspaltung aus I gelingt am einfachsten und fast quantitativ durch „Umkristallisieren" aus Eisessig unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure.



(IV)

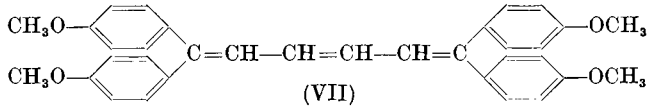
Die erhaltenen Kristalle fallen durch schöne gelbgrüne Fluoreszenz auf.

Durch Oxydation von IV mit Kaliumpermanganat in Aceton konnten 38% der erwarteten Menge p,p'-Dimethoxy-benzophenon und sehr wenig Bernsteinsäure gefaßt werden. Für die Strukturaufklärung befriedigender war das Ergebnis der Ozonspaltung. Das schön kristallisierte Ozonid liefert bei Aufspaltung mit verd. Essigsäure und Hydroperoxyd p,p'-Dimethoxy-benzo-phenon (92% d.Th.) und Bernsteinsäure (53% d. Th.).

2b) *1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-1,5* (V). Die Wasserabspaltung aus dem m-Diol gelang nicht so leicht wie in der p-Reihe. Kocht man längere Zeit mit Eisessig und konz. Salzsäure, so kristallisiert nach dem Erkalten die unveränderte Verbindung größtenteils wieder aus. Zum Ziel führte hier das Erhitzen mit wasserfreier Ameisensäure. Ausbeute bei der Wasserabspaltung 70% d. Th. Die Struktur der farblosen Verbindung wurde wie in der p-Reihe durch Ozonspaltung bewiesen. Als Spaltstücke erhielten wir Bernsteinsäure (74% d. Th.) und m,m'-Dimethoxy-benzophenon; letztere Verbindung ist flüssig und wurde zur Charakterisierung in das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon übergeführt.

2c) *1,1,6,6-Tetra-o-anisyl-hexadien-1,5* (VI). Das „o-Dien" wurde analog der p-Verbindung dargestellt; die Struktur der farblosen Verbindung wurde nicht weiter bewiesen.

3a) *1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexatrien-1,3,5* (VII). Die Verbindung VII entsteht aus IV durch mehrstündiges Kochen mir Chloranil[3]) in Xylol. Das „Trien" bildet intensiv gelbe Nadeln.



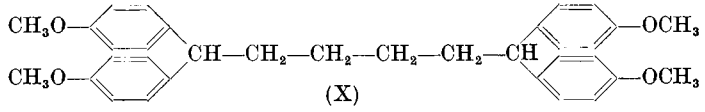
(VII)

Dehydrierung mit Selendioxyd oder metallischem Selen führten nicht zum Ziel.

3b) *1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexatrien-1,3,5* (VIII). Wir erhielten die Verbindung in gelben Kristallen durch Chloranildehydrierung von V in Xylol als Lösungsmittel.

Bei der Chloranildehydrierung des 1,1,6,6-Tetra-o-anisyl-hexadien-1,5 (VI) entstehen Kristalle, die auf das „o-Trien" stimmende Analysenwerte lieferten. Im Gegensatz zum intensiv gelben p- und m-Trien sind aber die Kristalle farblos.

4a) *1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexan* (X). Die Darstellung dieser strukturell einfachsten Verbindung der Reihe erfolgt durch Hydrierung von IV mit Natrium in Butanol.



(X)

Auf die gleiche Weise erhielten wir X auch aus 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-2,5-dibrom-hexadien-1,5 (XIII) und 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-2,4 (XII).

4b) *1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexan* (XI). Die Darstellung der farblosen Verbindung erfolgte analog der Gewinnung der entsprechenden p-Verbindung X.

5) *1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-2,4* (XII). Nach dem Schütteln des in einem Gemisch von Benzol und Methanol suspendierten gelben 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexatrien-1,3,5 (VII) mit Natriumamalgam erhielten wir gelbgrüne Kristalle von der Bruttoformel $C_{34}H_{34}O_4$. Die Verbindung ist also mit dem 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) isomer. Genannte Substanzen müssen strukturisomer sein; sterische Isomerie ist im vorliegenden Fall nicht denkbar.

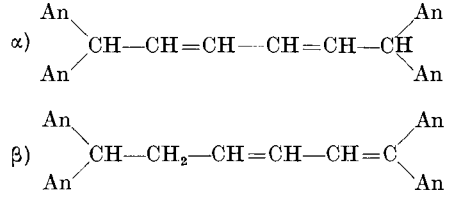
[3]) Zur Methode der Chloranildehydrierung vgl. E. Buchta u. W. Kallert, Liebigs Ann. Chem. **573**, 220 (1951).

Zur Aufklärung der Struktur der neuen Verbindung XII haben wir folgende Versuche durchgeführt:

a) Reduktion mit naszierendem Wasserstoff (Natrium in Butanol). Neben unveränderter Ausgangssubstanz konnten nur harzige Produkte isoliert werden.

b) Hydrierung mit Palladium-Tierkohle in Tetrahydrofuran. Die Aufnahme des Wasserstoffs erfolgte glatt; pro Molekül der Verbindung wurden vier Atome Wasserstoff aufgenommen. Aus der Tetrahydrofuranlösung isolierten wir 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexan (X); die Ausbeute war praktisch quantitativ.

Dieses Ergebnis zeigt, daß unsere Verbindung XII in der aliphatischen Kette zwei Doppelbindungen besitzen muß. Es stehen für ihn nur die Strukturen α und β zur Diskussion.



Die Reduktion des Hexatriens (VII) zu einer Verbindung mit der Struktur β als Endprodukt halten wir für wenig wahrscheinlich; es ist schwer einzusehen, weshalb der naszierende Wasserstoff nur eine der beiden endständigen Doppelbindungen der Kette absättigen soll. Eine Verbindung mit der Struktur α müßte durch Anlagerung von Wasserstoff an den Enden der konjugierten Kettendoppelbindungen des Triens entstehen (Addition in 1,6-Stellung). Derartige Reaktionen sind namentlich aus der Carotinoidreihe gut bekannt.

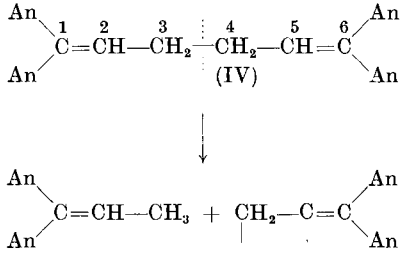
Um für XII die Struktur α zu beweisen, wurde versucht, an das zentrale Dien-System der Verbindung Maleinsäureanhydrid anzulagern. Trotz Anwendung energischer Reaktionsbedingungen konnten wir kein Dien-Addukt erhalten. Betrachtet man den räumlichen Bau des Diens, so wird man diesem negativen Ergebnis allerdings wenig Bedeutung zumessen.

Bei mehreren Versuchen, unsere Verbindung mittels Ozon zu spalten, erhielten wir zwar stets Di-p-anisyl-essigsäure, bei jeder Spaltung isolierten wir aber auch erhebliche Mengen an p,p'-Dimethoxy-benzophenon. Dieses Keton kann sekundär aus der Di-p-anisyl-essigsäure entstehen.

Die thermische Spaltung des Hexadiens IV. Das „p-Dien" (IV) wurde bei normalem Druck in einem Claisenkolben im Luftbad erhitzt. Bei nicht zu schnellem Hochheizen wird die Schmelze allmählich dunkel und von 290—320° geht ein farbloses, zähflüssiges Öl über, welches in der Vorlage bald erstarrt, 41% des Gewichts des

eingesetzten Diens. Die Substanz kristallisierte aus Alkohol und erwies sich durch Analyse und Schmp. (99,5—100,5°) als 1,1-Di-p-anisyl-propen-1 (Schmp. 101°). Dieser Körper wurde bereits von P. Pfeiffer und R. Wizinger[4]) aus p,p'-Dimethoxy-benzophenon und Äthyl-magnesium-bromid dargestellt, eine Methode, die wir zur Gewinnung eines Vergleichspräparates benützten.

Den Verlauf der thermischen Spaltung deuten wir wie folgt: Nach der „Schmidtschen Doppelbindungsregel" ist die im Sinne einer thermischen Beanspruchung empfindlichste Stelle eines Moleküls die einer Doppelbindung nächstliegende Bindung zwischen zwei Methylengruppen. Dies ist im Falle unseres Diens, vom Standpunkt beider Kettendoppelbindungen betrachtet, die zentrale Einfachbindung zwischen den C-Atomen 3 und 4 der Kette



Von den beiden gebildeten Radikalen wird das eine dem anderen Wasserstoff entziehen; neben dem 1,1-Di-p-anisyl-propen-1 entsteht dann — wenigstens formal — ein Biradikal, welches sich offenbar sofort polymerisiert (harziges Nebenprodukt).

B. Die Bromierung des 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadiens-1,5 (IV)

Während die bisher beschriebenen Umsetzungen in durchsichtiger Reaktionsweise zu den erwarteten Verbindungen führten, war der Verlauf der Bromierung des Hexadiens zunächst rätselhaft.

Nach der von K. Ziegler und Mitarbeitern[5]) beschriebenen Methode wurde das „Dien" (IV) mit der berechneten Menge N-Bromsuccinimid und etwas Benzoylperoxyd[6]) als Katalysator in CCl_4 gekocht. Bereits nach 15 Minuten war alles N-Bromsuccinimid verbraucht. Die farblosen Kristalle von der Zusammensetzung $C_{34}H_{32}O_4Br_2$ entstanden bei mehreren Versuchen in einer Ausbeute von 72 bis 85% d. Th.

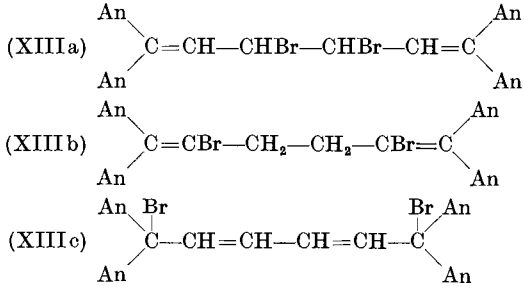
[4]) Liebigs Ann. Chem. **461**, 132 (1928).
[5]) K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann u. E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. **551**, 80 (1942).
[6]) H. Schmid u. P. Karrer, Helv. Chim. Acta **29**, 573 (1946); H. Schmid, Helv. Chim. Acta **29**, 1145 (1946).

Die Formulierung der gebromten Verbindung nach XIIIa würde sich auf die Erfahrung von K. Ziegler[5]) und zahlreichen anderen Autoren gründen, wonach N-Bromsuccinimid stets ein Wasserstoffatom in einer der Doppelbindung benachbarten CH_2-Gruppe durch Brom ersetzt, in „Allylstellung" bromiert. In dieser Lage ist das Bromatom sehr beweglich, z. B. leicht mit Silbernitrat oder Siberacetat in Reaktion zu bringen. Die gewonnene Verbindung enthält hingegen fest gebundenes Brom; stundenlanges Kochen mit Silbernitrat in Eisessig führte nicht einmal teilweise zur Umsetzung, während andere in Allylstellung bromierte Verbindungen, wie z. B. γ-Brom-Δ^{α}-dihydromuconsäure-diäthylester[7]), unter gleichen Bedingungen in wenigen Minuten vollständig reagieren.

Auffallend war auch das Ergebnis der Einwirkung von freiem Brom auf das gleiche „p-Dien" (IV).

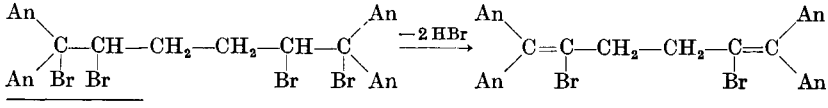
Fügt man zur Lösung von IV in CCl_4 die berechnete Menge Brom (4 Atome), so wird die Lösung tiefschwarz und entbindet selbst bei −20° Bromwasserstoff[8]). Aus der wieder farblos gewordenen Lösung wurde das gleiche Dibrom-Derivat wie mit Bromsuccinimid isoliert.

Für die Konstitution unserer Bromverbindung wurden folgende 3 Formeln zur Diskussion gestellt:



Bei Zugrundelegung der an sich zunächstliegenden Struktur XIIIa bleibt vor allem die bereits erwähnte Reaktionsträgheit der Bromatome unverständlich.

XIIIb läßt zwanglos den Bromierungsverlauf mit Brom in CCl_4 verstehen. Die Verbindung könnte z. B. aus einem durch normale Absättigung der Doppelbindungen gebildeten Tetrabromid und nachfolgender spontaner Abspaltung von zwei Molekülen Bromwasserstoff entstanden sein.



[7]) E. Buchta u. K. Burger, Liebigs Ann. Chem. **576**, 155 (1952).
[8]) Vgl. S. 96.

Es ist dabei aber unverständlich, weshalb hier N-Bromsuccinimid entgegen aller Erfahrung die beiden an den Doppelbindungen haftenden Wasserstoffatome substituiert haben soll.

XIIIc könnte durch doppelte Allylumlagerung aus der primär gebildeten Verbindung XIIIa entstanden sein. P. Karrer, W. Ringli und S. Perl[9]) stellten bei der Bromierung des Diallyls mit N-Bromsuccinimid eine solche Umlagerung fest.

$$CH_2{=}CH{-}CHBr{-}CHBr{-}CH{=}CH_2 \rightarrow Br{\cdot}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_2{\cdot}Br$$

In unserem Fall ist diese Reaktionsweise allerdings wenig wahrscheinlich, da hier die Nachbarschaft der Doppelbindungen zu den Anisylgruppen aufgegeben werden müßte.

Im folgenden werden die zur Strukturaufklärung unternommenen Versuche aufgezeichnet.

Stundenlanges Kochen der Bromverbindung mit Natriumbutylat in Butanol bewirkt keinerlei chemische Reaktion. Anders, wenn man auf den in Butanol gelösten Körper Natrium zur Einwirkung bringt. Die aus dem Reaktionsgemisch isolierten, farblosen Kristalle erwiesen sich mit dem durch Reduktion des Hexadiens (IV) gewonnenen Tetra-p-anisyl-hexan (X) als identisch.

Die Bromverbindung enthält also unverändert das Kohlenstoffgerüst ihrer Muttersubstanz.

Bei der energischen Behandlung der Bromverbindung mit Zinkstaub in Eisessig werden die Bromatome gegen Wasserstoff ausgetauscht. Aus der Eisessiglösung kristallisierten über Nacht die schön gelbgrün fluoreszierenden Würfel des Tetra-p-anisyl-hexadiens (IV) aus.

Das Ergebnis dieser Reaktion schließt die Struktur XIIIc für unsere Bromverbindung aus, entscheidet jedoch nicht zwischen XIIIa und XIIIb.

Läßt man unter gleichen Bedingungen wie bei der Oxydation des Diens (IV) Kaliumpermanganat zur Einwirkung kommen, so wird die Lösung selbst bei mehrtägigem Stehen nicht entfärbt. Auch bei Anwendung schärferer Bedingungen konnte die Bromverbindung durch dieses Oxydationsmittel nicht abgebaut werden. Sechs Versuche, die Bromverbindung mit Chromsäure zu oxydieren, wurden unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Schwankende Mengen von p,p'-Dimethoxy-benzophenon waren das Ergebnis; das erwartete „Mittelstück" der Oxydation, im Fall XIIIa Dibrombernsteinsäure oder Monobromfumarsäure, im Fall XIIIb Bernsteinsäure, konnte nicht gefaßt werden.

Die Durchführung der Ozonspaltung lieferte einen eindeutigen Strukturbeweis. Nach dem Zersetzen des feinkristallinen Ozonids

[9]) Helv. chim. Acta **30**, 863 (1947); **30**, 1771 (1947); **33**, 36 (1950).

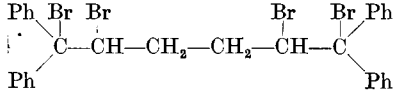
mit verd. Essigsäure und etwas Hydroperoxyd wurden 82% d. Th. an p,p'-Dimethoxy-benzophenon und 23% d. Th. an reiner Bernsteinsäure gefaßt (87% d. Th. an roher Säure). Eine bromhaltige Säure konnte auch nicht in geringster Menge nachgewiesen werden (Beilsteinsche Probe negativ). Die Entstehung der Bernsteinsäure ist nur aus der Verbindung mit der Struktur XIIIb denkbar.

Bemerkenswert ist, daß die Bromatome an den Doppelbindungen die Ozonaufnahme merklich erschweren. Es mußte bei mehreren Versuchen jeweils fast 90% überozonisiert werden, während beim Tetra-p-anisyl-hexadien (IV) die berechnete Menge Ozon genügte.

Die Ozonspaltung wurde zunächst mit einer nach dem N-Bromsuccinimid-Verfahren gewonnenen Probe der Bromverbindung durchgeführt, dann aber, um ganz sicher zu gehen, mit einem Präparat, das durch Umsetzung des „p-Diens" mit freiem Brom erhalten war, wiederholt. Das Ergebnis war in jeder Hinsicht das gleiche.

C. Bromierung von 1,1,6,6-Tetra-phenyl-hexadien-1,5

Das unter B. beschriebene, eigentümliche reaktive Verhalten des 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) gegenüber N-Bromsuccinimid und freiem Brom verlangte nach diesbezüglichen Untersuchungen bei seiner methoxyl-freien Muttersubstanz. Das in der Literatur bereits beschriebene 1,1,6,6-Tetra-phenyl-hexadien-1,5 wurde nach einer von J. Schmitt[10]) mitgeteilten Methode aus Benzophenon und 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid dargestellt. Die Anlagerung von Brom an diese Verbindung führten K. H. Bauer und H. Herzog[11]) durch. Sie isolierten ein Tetrabromid vom Schmp. 146—147°, dem sie folgende Struktur geben:



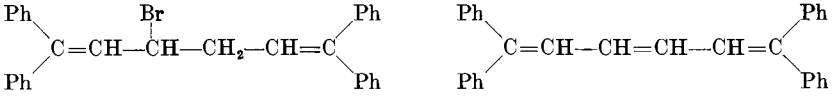
Ph = Phenyl

Wir wiederholten den Versuch und isolierten eine bromhaltige Verbindung, deren Verbrennung ebenfalls auf $C_{30}H_{26}Br_4$ stimmt. Der Schmelzpunkt lag allerdings wesentlich höher (181°). Diese Differenz der Schmelzpunkte ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß beim Umkristallisieren der Verbindung teilweise Bromwasserstoffabspaltung erfolgt.

Von größerem Interesse war für uns die Frage nach dem Verlauf der Bromierung des Tetra-phenyl-hexadiens mit N-Bromsuccinimid. Wir erhielten bei der Durchführung dieser Reaktion 1,1,6,6-Tetra-phenyl-hexatrien-1,3,5[12]) in einer Ausbeute von 87% d. Th.

[10]) Liebigs Ann. Chem. **547**, 103 (1940).
[11]) J. prakt. Chem. (2) **147**, 4 (1936).

N-Bromsuccinimid schickt hier in gewohnter Reaktionsweise zunächst ein Bromatom in eine Allylstellung. Die nachfolgende Bromwasserstoffabspaltung verläuft offenbar schneller als die Einführung eines zweiten Bromatoms in die benachbarte CH_2-Gruppe.



Beispiele für ähnliche Dehydrierungsmechanismen sind vorhanden[13]).

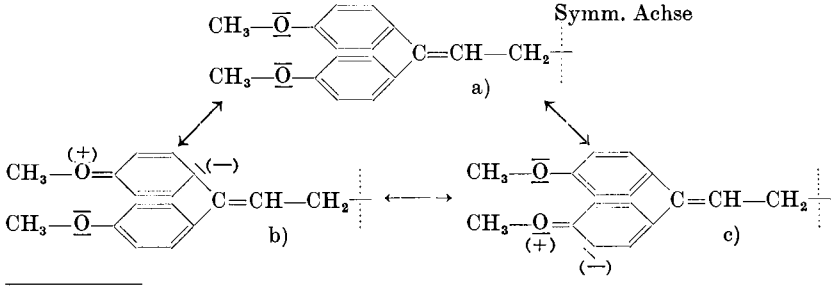
D. Deutung der experimentellen Ergebnisse der Bromierungen

Auf Grund der unter B. und C. beschriebenen Ergebnisse kann man folgende Fragen stellen:

1. Weshalb wird bei Verwendung von N-Bromsuccinimid als Bromierungsmittel beim Tetra-p-anisyl-hexadien (IV) Brom an den C-Atomen 2 und 5 der Kette (XIIIb) eingeführt, während Tetraphenyl-hexadien unter gleichen Versuchsbedingungen nicht an den Doppelbindungen, sondern in gewohnter Weise in Allylstellung (C-Atome 3 bzw. 4) bromiert wird?

2. Warum reagiert erstere Verbindung mit freiem Brom unter Bromwasserstoffentwicklung zu dem bereits durch Einwirkung von N-Bromsuccinimid erhaltenen Körper, während beim Tetra-phenylhexadien durch normal verlaufende Absättigung der Doppelbindungen ein Tetrabromid entsteht?

Es wird im folgenden versucht, die reaktiven Besonderheiten, welche durch den Eintritt der vier Methoxylgruppen in die p-Stellungen der Phenylkerne hervorgerufen werden, durch Betrachtung des Molekülfeinbaues zu deuten[14]).



[12]) J. Schmitt, Liebigs Ann. Chem. **547**, 103 (1940), gewann die Verbindung durch Dehydrierung des „Diens" mit Chinon, Selen oder Selendioxyd; in unserem Laboratorium wurde die Dehydrierung mit Chloranil durchgeführt: E. Buchta u. W. Kallert, Liebigs Ann. Chem. **573**, 220 (1951).

[13]) R. A. Barnes, J. Amer. chem. Soc. **70**, 145 (1948).

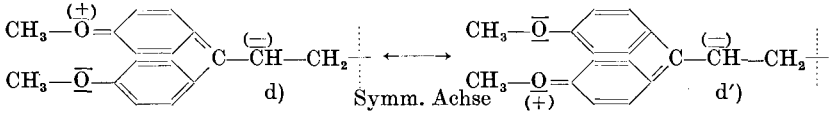
[14]) B. Eistert, Chemismus und Konstitution, 1. Teil, 131 (**1948**); W. Hückel, Theoretische Grundlagen der org. Chem., 2. Band, 470 (**1941**).

Analog zu der bekannten Mesomerie des Anisolmoleküls dachten wir im Falle des Tetra-p-anisyl-hexadiens (IV) zunächst an vorstehende Grenzformeln.

(Weitere Grenzformeln, welche sich aus der Anwesenheit der übrigen Anisylreste ergeben, sind der Übersicht halber weggelassen.)

Nun ist aber noch an die leichte Polarisierbarkeit der Kettendoppelbindungen zu denken. Die π-Elektronen dieser Doppelbindungen werden durch die negativen Ladungen in den p-Stellungen der Anisylreste (Grenzformel b!) an die C-Atome 2 bzw. 5 der Kette gedrängt; im Extremfall gehören sie dann diesen C-Atomen als einsame Elektronenpaare an („Heterolyse"). Die einsamen Elektronenpaare an den p-Stellungen der Anisylreste können sich nunmehr in die Bindungen „Phenylkern-Kette" schieben und so energiearme „benzoid-chinoide" Systeme herstellen.

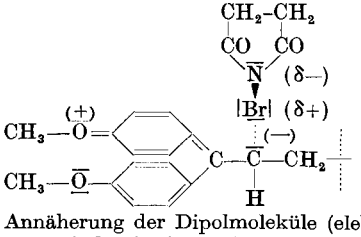
Diese eben geschilderte extreme Möglichkeit wird durch folgende Grenzformeln gekennzeichnet:



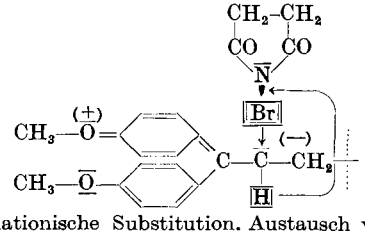
(Der gleiche Mesomeriezustand bildet sich natürlich auch in der anderen Molekülhälfte aus.)

In obigen Grenzformeln d) und d') enthält die dem „benzoid-chinoiden" System folgende CH-Gruppe die gleiche aktive Gruppierung wie z. B. die p-Stellung des Anisols. Nun werden die in Abschnitt B. beschriebenen Reaktionen verständlich. Die Bromierung des Tetra-p-anisyl-hexadiens (IV) mit N-Bromsuccinimid erfolgt gleichsam normal in Allylstellung am C-Atom 2 bzw. 5[15]).

[15]) Nur im Sinne des rein formalen Geschehens darf von einem „normalen" Ablauf der Reaktion gesprochen werden. In Wirklichkeit ist der Reaktionsmechanismus dieser Bromierung mit N-Bromsuccinimid offenbar ein Ionenmechanismus, während den meisten anderen Bromierungen in Allylstellung Radikalmechanismen zugrunde gelegt werden müssen (Bloomfield, J. chem. Soc. (London) **1944**, 114).



Annäherung der Dipolmoleküle (elektrostatische Anziehung).
Gegenseitige Polarisierung der Reaktionspartner.



Kationische Substitution. Austausch von Proton und Br^+-Ion.
(Der H-Anlagerung an das Succinimidanion kann evtl. eine Anlagerung dieses Anions an den Oxoniumsauerstoff vorangehen.)

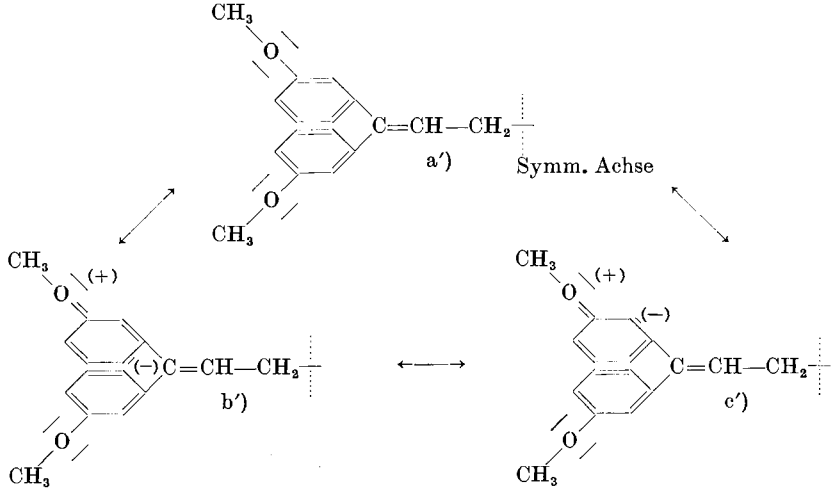
Mit freiem Brom wird nicht wie bei der methoxyl-freien Verbindung unter Absättigung der Doppelbindungen ein Tetrabromid gebildet, die Reaktion gleicht vielmehr der Bromierung des Anisols (Substitution!).

Ursache der oben beschriebenen Mesomerie sind letzten Endes die einsamen Elektronenpaare der Methoxyl-gruppen; beim Tetraphenyl-hexadien ist für die Ausbildung eines stark polaren Grundzustandes kein Anlaß vorhanden. Die Doppelbindungen liegen gleichsam im Molekül fest, wie es die Formel angibt. N-Bromsuccinimid greift hier in Allylstellung am C-Atom 3 bzw. 4 an.

Wir versuchten nun, unsere Hypothese durch weitere Versuche zu festigen. Die Tetra-anisyl-hexadiene der m- und o-Reihe wurden synthetisiert und Bromierungen dieser Verbindungen, vorzüglich mit N-Bromsuccinimid, durchgeführt. Die bromfreien Verbindungen der m- und o-Reihe sind bereits unter A. mitgeteilt. Im nächsten Abschnitt E. folgt die Beschreibung der Bromierung des 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-1,5 (V); der Abschnitt F. bringt die Beschreibung der Bromierung der entsprechenden o-Verbindung.

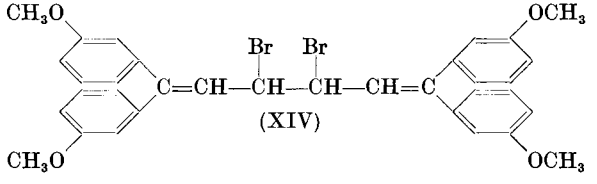
E. Die Bromierung des 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadiens-1,5 (V)

Auf der Grundlage der oben entwickelten Vorstellungen über den Grundzustand des Tetra-p-anisyl-hexadiens (IV) ließ sich eine Voraussage über den Bromierungsverlauf der entsprechenden Verbindung mit den Methoxyl-gruppen in den m-Stellungen (V) machen. Die Grenzformeln der Elektromerie letzterer Verbindung sind:



Man sieht, daß hier die π-Elektronenpaare der p- bzw. o-Stellungen (Grenzformeln b′ und c′) nicht in die semicyclische Lage abwandern können; eine metachinoide Form, welche bei dieser Verschiebung entstehen müßte, ist nicht denkbar. Als experimentelle Folge ist „normaler" Verlauf der Bromierung mit N-Bromsuccinimid an den C-Atomen 3 und 4 der Kette zu erwarten.

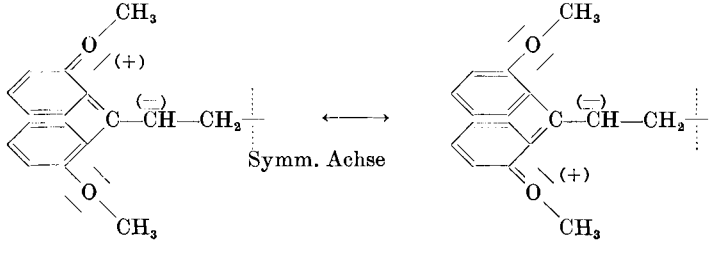
Durch Bromierung von V mit N-Bromsuccinimid erhielten wir eine farblose Dibromverbindung, in der die Stellung der Bromatome ohne Schwierigkeiten zu ermitteln war. Fügt man zur Lösung der Substanz in heißem Butanol eine solche von Silbernitrat in wäßrigem Äthylalkohol, so fällt augenblicklich ein dichter Niederschlag von Silberbromid aus. Diese Reaktion ist für die Bindung der Bromatome in Allylstellung charakteristisch[5]). Auch die Ergebnisse der quantitativen Brombestimmungen sprechen eindeutig für die erwartete Struktur XIV der Verbindung.



(XIV)

F. Die Bromierung des Tetra-o-anisyl-hexadiens (VI)

Welche Voraussagen können wir auf Grund unserer Mesomerievorstellungen für den Verlauf der Bromierung des o-Diens mit N-Bromsuccinimid treffen? Entsprechend den auf S. 92 u. 93 ausgeführten Betrachtungen sind bei der o-Verbindung folgende Grenzformeln von besonderem Interesse:



Bei der Bromierung des o-Diens mit N-Bromsuccinimid darf man auf Grund dieser Formeln einen der Bromierung des p-Diens analogen Reaktionsverlauf erwarten. Je ein Bromatom sollte an die C-Atome 2 und 5 der Kette geführt werden.

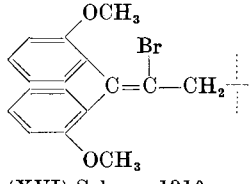
Für die Reaktionslenkung ist nun allerdings das „Gewicht" obiger mesomerer Formen bei der Ausbildung des Molekül-Grundzustandes ausschlaggebend: o-chinoide Typen sind oft nicht so sehr begünstigt wie p-chinoide Formen.

Zu einer gewissen Einschränkung obiger Voraussagen gelangt man auch durch die Betrachtung des räumlichen Baues unseres o-Dienmoleküls. Obige Grenzformeln sind ohne Berücksichtigung der sterischen Verhältnisse gezeichnet; in Wirklichkeit liegen die beiden 1,1-Di-o-anisyl-propen-1-Gruppierungen in einer Ebene.

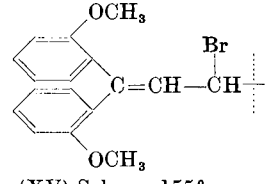
Die einsamen Elektronenpaare in 2- bzw. 5-Stellung der Kette sind von den positiv geladenen Äthersauerstoffatomen abgeschirmt; dem N-Bromsuccinimidmolekül wird es nicht so leicht wie im Falle des p-Diens möglich sein, ein positiv polarisiertes Bromatom an die C-Atome 2 bzw. 5 der Kette heranzubringen[15]).

Die Bromierung des o-Diens mit N-Bromsuccinimid nahm nun tatsächlich keinen einheitlichen Verlauf. Wir erhielten zu 14% d. Th. eine Verbindung $C_{34}H_{32}O_4Br_2$ vom Schmp. 191° und zu 26% d. Th. eine isomere Verbindung vom Schmp. 155°. Die Verbindungen konnten nur durch mehrmalige fraktionierte Kristallisation getrennt werden; im rohen Reaktionsprodukt sind sie sicher in erheblich größeren Prozentzahlen vertreten. Beim Erhitzen der Verbindung vom Schmp. 191° mit alkoholischer Silbernitratlösung wird kein AgBr ausgeschieden; die Verbindung vom Schmp. 155° gibt hingegen eine starke Fällung von Silberbromid.

Die Verbindung vom Schmp. 191° ist deshalb als Tetra-o-anisyl-2,5-dibrom-hexadien-1,5 (XVI) zu formulieren; die Verbindung vom Schmp. 155° als Tetra-o-anisyl-3,4-dibrom-hexadien-1,5 (XV).



(XVI) Schmp. 191°



(XV) Schmp. 155°

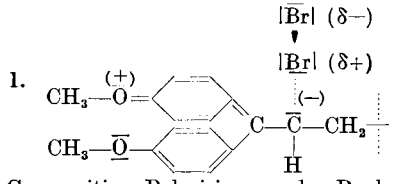
XVI haben wir auch durch Einwirkung von Brom auf eine CCl_4-Lösung des o-Diens (VI) gewonnen.

G. Der Mechanismus der Bromierung des Tetra-p-anisyl-hexadiens-1,5 (IV) mit Brom

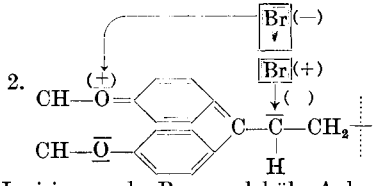
Versetzt man eine Lösung von 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) in CCl_4 tropfenweise mit einer Lösung von Brom im gleichen Solvens, so wird das Gemisch tiefschwarz[16]). Selbst bei —20° wurde

[16]) Vgl. S. 89.

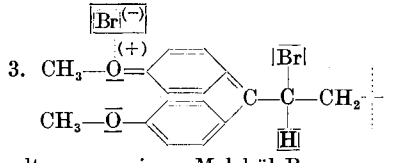
anschließend lebhafte HBr-Entwicklung beobachtet; gegen Ende der Gasentwicklung wird die Lösung stets wieder farblos. Unsere Vorstellung vom Mechanismus dieser Reaktion und der weiter unten beschriebenen Darstellung von XIII aus festem Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) und Bromdampf läßt sich wie folgt skizzieren:



Gegenseitige Polarisierung der Reaktionspartner; besonders Polarisation des Brommoleküls, ferner Annäherung der Dipolmoleküle



Ionisierung des Brommoleküls; Anlagerung von Br^+ an das einsame Elektronenpaar am C-Atom 2 der Kette. Ionogene Bindung des Br^--Ions durch den positiv geladenen Äthersauerstoff



Abspaltung von einem Molekül Bromwasserstoff

Für die tiefschwarze Farbe machen wir das in obigem Schema unter 3. formulierte Farbsalz verantwortlich. Wir versuchten nach mehreren Methoden, diese Verbindung zu isolieren; dies gelang uns wegen der geringen Beständigkeit des Körpers nicht.

Anschließend untersuchten wir die Einwirkung von Bromdampf auf festes Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) und festes m-Dien-1,5 (V). Bei unserer p-Verbindung tritt bei der Bromierung ein intensiv violettes Zwischenprodukt auf. Etwa 10 Minuten nach der Einwirkung des Bromdampfs läßt die Farbintensität merklich nach; nach 24 Stunden hat das Reaktionsgemisch wieder die Farbe des Ausgangsprodukts angenommen. Bei wiederholter Behandlung von IV mit Bromdampf konnte aus dem Reaktionsgemisch schließlich das farblose Dibrom-hexadien-1,5 XIII isoliert werden. Das feste m-Dien wird hingegen durch Bromdampf nicht verändert[17]). Letztere experimentelle Tatsache ist nach den von uns gebrauchten Vorstellungen leicht verständlich. Die Bildung von Zwischenprodukten chinoider Struktur ist bei m-Derivaten ausgeschlossen; der oben skizzierte Mechanismus ist also im Falle der m-Verbindung nicht denkbar.

[17]) 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-1,5 entfärbt auch in CCl_4 eine Lösung von Brom im gleichen Lösungsmittel nur langsam. Definierte Produkte konnten hierbei nicht isoliert werden.

Abschließend wollen wir noch kurz auf eine ältere Arbeit von P. Pfeiffer und R. Wizinger[4]) hinweisen. Genannte Autoren untersuchten die Einwirkung von Bromdampf auf 1,1-Di-p-anisyl-äthylen, 1,1-Di-p-anisyl-propen-1 und andere ähnliche Verbindungen. Die erhaltenen farbigen Zwischenprodukte wurden als Carboniumsalze formuliert. Wir halten diese Formulierung im Sinne der heutigen Anschauungen für überholt; das angrenzende π-Elektronensystem ist durchaus in der Lage, eine Elektronenlücke aufzufüllen.

H. Über die oestrogene Wirkung des 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-1,5 (V) und des 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-3,4-dibrom-hexadien-1,5 (XIV)

Eingangs der Arbeit wiesen wir darauf hin, daß Derivate des 1,1,6,6-Tetra-anisyl-hexans in ihrer Struktur wichtige Prinzipien oestrogener Wirksamkeit erkennen lassen. Wir haben deshalb die folgenden sechs Verbindungen im Tierversuch prüfen lassen:

(IV), (VII), (XIII), (V), (XIV), (VIII).

Es hat sich dabei ergeben, daß die Verbindungen IV, VII, XIII und VIII im Oestrus-Test an infantilen Ratten bei subkutaner Applikation von 600 γ in öliger Lösung bzw. Suspension unwirksam sind. Die Grenzdosis im gleichen Test liegt bei Verbindung XIV bei 100 γ und bei Verbindung V bei 12 γ. Bei Versuchen an kastrierten Rattenweibchen zeichnet sich V durch eine bemerkenswerte Dauerwirkung aus. Vergleicht man die Verbindung V mit dem Dimethyläther des Cyren A (*trans*-Form des 4,4′-Dioxy-α,β-diäthyl-stilben), dessen Grenzdosis bei 3 γ liegt, so ist der Wirkungsunterschied zwischen diesen beiden Verbindungen 1:4. Es ist zu erwarten, daß eine beträchtliche Wirkungsteigerung eintritt, wenn V in das freie Phenol übergeführt wird. Unsere Entmethylierungsversuche verliefen bisher negativ.

Im folgenden wollen wir verständlich machen, weshalb gerade das 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-1,5 (V) stark oestrogen wirksam ist, während das isomere p-Dien keinerlei Wirkung zeigt.

Man kennt heute eine große Zahl chemischer Individuen, welche teils eng verwandt, teils ohne bemerkenswerte strukturelle Verwandtschaft Träger oestrogener Wirkung sind. Solche Verbindungen interessieren in zweierlei Hinsicht:

1. Vom praktischen Standpunkt: Gewinnung von möglichst leicht zugänglichen, hochwirksamen und ungiftigen Substanzen für die Verwendung in der Medizin.
2. Vom theoretischen Standpunkt: Aufklärung des Zusammenhanges zwischen Molekülstruktur und oestrogener Wirkung.

Die bisher gesammelten Erfahrungen zeigen, daß sich der Zusammenhang von Konstitution[18]) und oestrogener Wirkung in keine einfache Formel zwingen

[18]) Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die Abhängigkeit der oestrogenen Wirkung von der Konstitution der Moleküle und die Abhängigkeit vom räumlichen Bau der Moleküle (Konfiguration) gesondert zu betrachten.

läßt[19]). Zwar sind viele oestrogen wirksame Verbindungen Modelle der natürlichen Oestrogene, man kennt aber heute bereits eine ganze Reihe hochwirksamer Verbindungen, welche mit der Konstitution des Oestrons fast nichts gemeinsam haben; man denke z. B. an das mit 20 γ wirksame Tri-p-anisyl-brom-äthylen. Ferner ist bemerkenswert, daß oestrogen wirksame Stoffe bei geringen, scheinbar bedeutungslosen Veränderungen ihrer chemischen Struktur inaktiv werden; so z. B. Oestradiol (0,2 γ) und 1-Methyl-oestradiol[20]) (unwirksam). Man kann also über die zur Erzielung oestrogener Wirkung benötigte Konstitution wenig allgemeines sagen und muß demzufolge bei der Synthese von oestrogen wirksamen Substanzen verhältnismäßig willkürlich vorgehen.

Bei den natürlichen Oestrogenen, Doisynolsäuren, Cyrenen und anderen hochwirksamen Verbindungen ist die oestrogene Wirksamkeit an bestimmte räumliche Anordnungen geknüpft; so ist z. B. *trans*-Stilboestrol mit 0,4 γ wirksam, während die entsprechende cis-Verbindung viel weniger wirksam ist[21]). Im Gegensatz zur Abhängigkeit der oestrogenen Wirksamkeit von der Konstitution läßt sich der Zusammenhang von oestrogener Wirkung und sterischem Bau der Moleküle oft in befriedigender Weise auf ein einfaches Prinzip zurückführen. Wichtige Molekül-dimensionen von nahezu allen oestrogen hochwirksamen Molekülen besitzen ähnliche Zahlenwerte. Dies gilt besonders für den Abstand a der Kohlenstoffringe (A- und D-Ring des „aufgebrochenen" tetracyclischen Ringsystems) und den Sauerstoffzentrenabstand b[22]); eine Anzahl von Dimensionswerten findet sich in den unter [23]) und [24]) zitierten Literaturstellen. Diese Molekül-dimensionen sind errechnet und wurden in einigen Fällen durch die Auswertung der Röntgendiagramme der Substanzen bestätigt; so gibt z. B. Schueler[23]) für den errechneten Abstand a im Cyren A 8,51 Å an; Giacomello und Bianchi[24]) fanden durch Auswertung von Röntgeninterferenzen 8,55 Å; wir errechneten für a den Wert 8,61 Å.

Wir haben die a- und b-Werte unserer im Tierversuch geprüften Substanzen errechnet und sind zu folgenden Werten gekommen[25]):

		a	b
1,1,6,6-Tetra-anisyl-hexatrien	o-Verb.	9,38	10,22
	m-Verb.	9,38	12,74
	p-Verb.	9,38	10,29
vgl. von uns errechnete Werte des Cyren A		8,61	12,41

[19]) Eine Zusammenfassung der auf diesem Gebiet bis 1948 erschienenen Arbeiten findet man bei J. Jacques, Bull. Soc. chim. France, Documentat. 411 (1949).

[20]) Beide Verbindungen besitzen wahrscheinlich gleiche Konfiguration; vgl. H. H. Inhoffen u. G. Zühlsdorff, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 604 (1941); A. L. Wilds u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2125 (1946) und L. Velluz, Bull. Soc. chim. France 1947, 567

[21]) Nach den Angaben verschiedener Autoren zwischen 1 γ und 20 γ.

[22]) Die Sauerstoffatome können Oxygruppen von Phenolen, sek. Alkoholen oder Carboxylgruppen angehören, aber auch Ketosauerstoffatome sein. Verbindungen mit nur einer solchen funktionellen Gruppe im Molekül sind nach den bisherigen Erfahrungen nicht oestrogen hochwirksam.

[23]) Science (New York) **103**, 221 (1946), zitiert bei J. Jacques, Bull. Soc. chim. France, Documentat. 435 (1949).

[24]) Gazz. chim. ital. **71**, 667 (1944).

[25]) Wir halten eine ebene räumliche Lage der Diene und Triene für wahrscheinlich und haben diese Lage für die Berechnung der Molekül-dimensionen zugrunde gelegt. Nach Hydrierung aller Kettendoppelbindungen sind eine ganze Reihe von nahezu gleichberechtigten Winkelungen des Moleküls denkbar. Mit anderen Worten: Bei den Tetra-anisyl-hexanen ist eine Angabe der a- und b-Werte nicht mehr sinnvoll.

1,1,6,6-Tetra-anisyl-hexadien und entsprechende Bromverbindungen: Die Abweichungen von den Werten der entsprechenden Triene sind gering; sie liegen innerhalb der Schwankungsbreite der verwendeten Atomabstände.

Man sieht, daß bei gleichgünstigen a-Werten die b-Werte des 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexatrien-1,3,5 (VIII) bzw. des 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-1,5 (V) und des 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-3,4-dibrom-hexadien-1,5 (XIV) die geringsten Abweichungen von denen des Cyren A besitzen.

Wir wollen nicht versäumen, abschließend auf die noch recht hypothetische Natur des zur Diskussion gestellten sterischen Prinzips hinzuweisen. Die bisher errechneten oder mit Hilfe von Röntgenspektren ermittelten Zahlenwerte für a und b sind noch nicht zahlreich.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der physiologischen Untersuchungen fällt besonders auf, daß das 1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexatrien-1,3,5 (VIII) im Gegensatz zum entsprechenden Dien unwirksam ist. Man sieht, wie sehr bestimmte physiologische Eigenschaften an konstitutionelle Feinheiten der Moleküle gebunden sein können.

Herrn Direktor Dr. F. Mietzsch, Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, der es ermöglicht hat, daß die oben erwähnten Verbindungen im Tierversuch geprüft wurden, sprechen wir auch an dieser Stelle unseren Dank aus. Hans Weidinger dankt dem Engeren Kuratorium des „Fonds der Chemie" für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexandiol-1,6 (I)

a) Aus Adipinsäuremethylester und p-Anisyl-magnesiumbromid

Die Grignardlösung wird aus 7 g Magnesium und 47 g p-Bromanisol bereitet. Unter mechanischem Rühren tropft man zu dieser Lösung 8,7 g Adipinsäuremethylester in 100 ccm abs. Äther. Im Laufe der Reaktion scheidet sich eine zähflüssige, graue Masse ab, die beim Stehen über Nacht fest wird und körnige Struktur annimmt. Die überstehende ätherische Lösung verwirft man, da in ihr enthaltene ölige und harzige Stoffe die Kristallisation des Diols gefährden. Nach Zusatz von 300 ccm Äther wird mit Eiswasser längere Zeit geschüttelt; erst später erfolgt Zugabe von verd. Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaktion. Nach Abtrennung der wäßrigen Phase stellt man die ätherische Lösung in den Eisschrank. Nach etwa 3 Stunden sind reichlich farblose Kristalle ausgefallen. Es wird abgenutscht und die ätherische Lösung etwa zur Hälfte eingeengt. Nach dem Abkühlen erhält man ein zweites Kristallisat. Aus Butanol farblose, grobe Kristalle vom Schmp. 142—143°. 3,0 g (11% d. Th.).

$C_{34}H_{38}O_6$ (542,6)	Ber.	C 75,25	H 7,06
	Gef.	» 74,96	» 7,14

b) Aus 1,6-Di-p-anisyl-hexandion-1,6 und p-Anisyl-magnesiumbromid

Aus 81 g p-Bromanisol und 15 g Magnesium wird eine Grignardlösung bereitet. Wegen der geringen Löslichkeit des Diketon[26]) in Äther, wird die Hauptmenge des Äthers deshalb aus der Grignardlösung abdestilliert und zu dem dickflüssigen Rückstand 200—250 ccm abs. Benzol oder besser Toluol gegeben. Nun trägt man 50 g trockenes, feinpulvriges 1,6-Di-p-anisyl-hexandion-1,6 in etwa 15 Portionen flott ein. Nach jeder Zugabe wird der Kolbeninhalt kräftig durchgeschüttelt, wobei das Diketon größtenteils in Lösung geht; die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt dabei bis auf 90° an (Stopfen lüften!). Nun wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der Lösung scheidet sich bald eine feste, graue Masse ab, welche beim Stehen über Nacht an Umfang zunimmt. Zu dem Kolbeninhalt wird Eiswasser gegeben, kräftig durchgeschüttelt und anschließend verd. Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaktion zugesetzt. Die ausgeschiedene Kristallmasse wird auf einer großen Nutsche gesammelt, mit etwas Methanol gewaschen und trocken gesaugt: 57 g recht reines Diol (I). Das Filtrat gießt man in einen Scheidetrichter, trennt die Benzolphase ab und engt auf etwa 100 ccm ein. Wir erhielten so eine zweite Kristallisation des Diols (etwa 17 g). Gesamtausbeute 89% d. Th. Die bereits recht reine Substanz (Schmp. 140—142°), wird unmittelbar weiterverarbeitet.

c) Aus p,p'-Dimethoxy-benzophenon und 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid

Aus 10,8 g 1,4-Dibrombutan und 2,4 g Magnesium bereitet man eine Grignardlösung. Nach dem Abdampfen der Hauptmenge des Äthers werden 150 ccm Benzol und 24,2 g p,p'-Dimethoxy-benzophenon zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Zersetzen mit Eiswasser und verd. Salzsäure trennt man die Benzolphase ab und engt auf etwa 80 ccm ein. Nach Zusatz von 100 ccm Äther scheiden sich bald Kristalle von nicht umgesetztem p,p'-Dimethoxy-benzophenon ab. Um die letzten Mengen dieser Verbindung abzutrennen, wird die Lösung mit „Girard-Reagenz" (P) durchgeschüttelt. Aus der eingeengten Lösung konnten 0,8 g rohes 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexandiol-1,6 (I) isoliert werden. Mischschmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung: 141°.

1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexandiol-1,6 (II)

Die Menge der Ausgangsstoffe und die Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie bei der Darstellung der entsprechenden p-Verbindung. Es wird lediglich an Stelle von p-Bromanisol die m-Verbindung verwendet.

Wenn man die zähe Masse, die sich aus Adipinester und Grignard-Verbindung bildet, vorsichtig mit einem Holzstab durchknetet, so bekommt man nach etwa 2 Stunden eine vollkommen feste, körnige Substanz. Beim Aufarbeiten wurden 10,1 g „Diol" (37% d. Th.) erhalten; Schmp. 137—139°. Aus Butanol gut umkristallisierbar.

$C_{34}H_{38}O_6$ (542,6)	Ber.	C 75,25	H 7,06
	Gef.	» 75,01	» 7,13

1,1,6,6-Tetra-o-anisyl-hexandiol-1,6 (III)

Die Darstellung gleicht in allen wesentlichen Punkten der Gewinnung des m-Diols. Die in einer Ausbeute von 45% d. Th. gewonnene Verbindung bildet farblose Kristalle vom Schmp. 226—228°. Zum Umkristallisieren der Substanz ist Anisol gut geeignet.

$C_{34}H_{38}O_6$ (542,6)	Ber.	C 75,25	H 7,06
	Gef.	» 75,50	» 7,13

[26]) J. Amer. chem. Soc. **53**, 4191 (1931).

1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV)

10 g 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexandiol-1,6 (I) werden in 80 ccm Eisessig, dem 2 ccm konz. Salzsäure zugesetzt sind, in der Hitze gelöst. Nach kurzem Aufkochen ist die Reaktion beendet; aus der lauwarmen Lösung kristallisieren prächtig gelbgrün fluoreszierende Nadeln. Abnutschen und mit etwas Methanol nachwaschen. 9,1 g (97% d. Th.). Schmp. 108°. Zur Reinigung kann die Verbindung aus Eisessig oder Butanol umkristallisiert werden.

$C_{34}H_{34}O_4$ (506,6)	Ber. C 80,60	H 6,76
	Gef. » 80,18	» 6,65

Oxydativer Abbau des Hexadiens IV

2 g Substanz läßt man zusammen mit einer Lösung von 2,5 g Kaliumpermanganat in 100 ccm Aceton stehen (öfters umschütteln!). Die über Nacht farblos gewordene Lösung wird vom Braunstein abfiltriert und hinterläßt beim Abdunsten schöne, farblose Kristalle, welche, aus Methanol umkristallisiert, bei 144° schmelzen. Ein Mischschmp. mit p,p'-Dimethoxy-benzophenon zeigt keine Depression. Ausbeute 0,72 g (38% d. Th.).

$C_{15}H_{14}O_3$ (242,3)	Ber. C 74,36	H 5,83
	Gef. » 74,35	» 5,94

Der Braunstein wurde im „Soxhlet" mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Lösung wird eingeengt, gab mit etwas Bariumchlorid eine geringe Menge Bariumsuccinat, das mit verd. Schwefelsäure zersetzt, wenig Bernsteinsäure vom Schmp. 177—182° lieferte.

Zur Ozonspaltung wird 1 g reines Dien (IV) in 100 ccm, über Phosphorpentoxyd dest. CCl_4 gelöst. Für die Bildung des Di-ozonids sind 4,8 l des verwendeten 1,8-proc. Gasgemisches nötig. Nach dem Durchleiten von 5,0 l entfärbte die Lösung kein Brom mehr; die Ozonisierung wurde beendet. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels bleibt das Ozonid als fast farblose, feinkristalline Masse zurück. Sie wird in einem Becherglas mit 100 ccm Wasser, 15 ccm Eisessig und 10 ccm 30-proc. Perhydrol 9 Stunden lang bei 70—90° im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird die feste Substanz abgesaugt und aus wenig Methanol umkristallisiert. Farblose Kristallblättchen von p,p'-Dimethoxybenzophenon vom Schmp. 143° (Mischschmp.). Ausbeute 0,88 g (92% d. Th.).

Das Keton wurde ferner durch sein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert: Gut ausgebildete rote Kristalle vom Schmp. 197—198°.

$C_{21}H_{18}O_6N_4$ (422,4)	Ber. C 59,71	H 4,30
	Gef. » 59,85	» 4,47

Die nach dem Absaugen des Ketons erhaltene Lösung dampfte man zur Trockene ein, digerierte den Rückstand mit 20 ccm Wasser und dampfte die filtrierte Lösung abermals zur Trockene ein; die rohe Bernsteinsäure löste man in 30 ccm Äther und engte dann auf 1—2 ccm ein. Dabei schied sich die Säure bereits in kleinen Kriställchen ab; noch etwa 1 Stunde in Eis stehen lassen, dann absaugen und mit wenig Äther nachtropfen. Farblose Kristalle, Schmp. 185° (53% d. Th.); „Pyrrolprobe" positiv; Mischschmp. mit Bernsteinsäure 185°.

$C_4H_6O_4$ (118,1)	Ber. C 40,68	H 5,12
	Gef. » 40,81	» 5,08

1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexadien-1,5 (V)

2 g reines Diol (II) werden mit 40 ccm wasserfreier Ameisensäure mehrmals aufgekocht. Das „Diol" geht zunächst in Lösung, aber bereits in der Hitze scheidet sich ein Öl ab, welches beim Abkühlen halbfest wird und an der Gefäßwand anhaftet. Man gießt die Ameisensäure ab, wäscht mit etwas Methylalkohol nach

und löst die harzige Masse in 10 ccm heißem Butanol. Aus der erkalteten Lösung kristallisiert das „Dien" in kleinen, farblosen Kristallen (2 Stunden lang stehen lassen; kratzen!). Man kristallisiert aus Butanol um. 1,31 g (70,2% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 95—97°.

$C_{34}H_{34}O_4$ (506,6)	Ber.	C 80,60	H 6,76
	Gef.	» 80,56	» 6,74

Die Ozonspaltung der Verbindung wurde nach der für das p-Dien gegebenen Vorschrift durchgeführt.

m,m'-Dimethoxy-benzophenon fällt bei der Zersetzung des Ozonids als braunes Öl an; die Verbindung wurde in Äther aufgenommen und nach dem Abdampfen des Äthers zur Charakterisierung in das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon übergeführt. Orangerote Kristalle vom Schmp. 191—192° (60% d. Th.).

$C_{21}H_{18}O_6N_4$ (422,4)	Ber.	C 59,71	H 4,30
	Gef.	» 59,91	» 4,60

Neben dem Keton konnte Bernsteinsäure zu 74% d. Th. gewonnen werden.

1,1,6,6-Tetra-o-anisyl-hexadien-1,5 (VI)

Darstellung aus dem o-Diol analog der Gewinnung von IV; eine Ausbeute von nahezu 95% d. Th. ist leicht erreichbar. Die Verbindung kristallisiert aus Eisessig in farblosen Kristallen vom Schmp. 158°. In konz. Schwefelsäure löst sich die Substanz unter intensiver Rotfärbung.

$C_{34}H_{34}O_4$ (506,6)	Ber.	C 80,60	H 6,76
	Gef.	» 80,70	» 6,69

1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexatrien-1,3,5 (VII)

10 g 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) und 6 g Chloranil werden in 100 ccm Xylol 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Aus der schwarzroten Lösung scheiden sich beim Stehen über Nacht große, dunkelrote Kristalldrusen aus. Die Xylollösung wird abgegossen, der Kristallkuchen zerstoßen und zur Entfernung von noch vorhandenem Chloranil und seinem Hydrochinon dreimal mit je etwa 50 ccm einer Lösung von 10 g Dithionit und 15 g Ätznatron in 200 ccm Wasser durchgeschüttelt (jeweils abdekantieren!). Schließlich wird nochmals mit viel Wasser gewaschen, abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Zum Umkristallisieren eignet sich Butylacetat: 7,1 g große, eidottergelbe Kristalle vom Schmp. 186—186,5°. Aus der Xylollösung konnten ebenfalls noch 1,1 g der Verbindung isoliert werden. Gesamtausbeute 82% d. Th.

$C_{34}H_{32}O_4$ (504,6)	Ber.	C 80,92	H 6,39
	Gef.	» 81,00	» 6,49

1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexatrien-1,3,5 (VIII)

Darstellung wie bei der p-Verbindung beschrieben. Die zu 43% d. Th. entstehenden, tiefgelben Kristalle schmelzen von 140—142°. Zum Umkristallisieren der Verbindung eignet sich Butylacetat.

$C_{34}H_{32}O_4$ (504,6)	Ber.	C 80,92	H 6,39
	Gef.	» 80,91	» 6,64

1,1,6,6-Tetra-o-anisyl-hexatrien-1,3,5 (IX)

Dieser ebenfalls durch Chloranildehydrierung des entsprechenden Diens gewonnene Körper schmilzt bei 204—207°.

$C_{34}H_{32}O_4$ (504,6)	Ber.	C 80,92	H 6,39
	Gef.	» 80,55	» 6,44

1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexan (X)

Zur Gewinnung dieser Verbindung vgl. „Strukturaufklärung des 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-2,5-dibrom-hexadiens-1,5" (XIII), S. 106.

1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-hexan (XI)

Zur Gewinnung dieser Verbindung vgl. S. 86. Der Körper kann aus Alkohol gut umkristallisiert werden; er bildet farblose Kristalle vom Schmp. 99—102°. Ausbeute 72% d. Th.

$C_{34}H_{38}O_4$ (510,6)	Ber.	C 79,97	H 7,50
	Gef.	» 80,19	» 7,58

1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-2,4 (XII)

100 g möglichst fein zerstoßenes, 4-proc. Natriumamalgam bringt man in eine Schüttelente, gießt eine noch warme Lösung von 3,5 g 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexatrien-1,3,5 (VII) in 60 ccm Benzol zu und versetzt das Gemisch schließlich noch mit 60 ccm abs. Methanol. Bei Zugabe des Methanols flockt die Hauptmenge des Triens aus. Nun wird das Reaktionsgemisch auf dem Exzenter einer Hydrierapparatur kräftig geschüttelt. Nach etwa 30 Min. ist alles Trien verschwunden. Man setzt noch etwas frisches Natriumamalgam zu und schüttelt weitere 20 Min. Die Lösung wird vom Quecksilber in einem Scheidetrichter abgetrennt und dort mit verd. Salzsäure gewaschen. Die Benzolphase trennt man ab und läßt eindunsten. Es resultieren prächtig gelbgrün fluoreszierende Kristalle 3,2 g (91% d. Th.); aus Eisessig umkristallisiert schmilzt die Verbindung bei 138°.

$C_{34}H_{34}O_4$ (506,6)	Ber.	C 80,60	H 6,76
	Gef.	» 80,91	» 6,64

Versuche zur Strukturaufklärung

Hydrierung mit Palladium-Tierkohle

1 g der Verbindung wird in 80 ccm abs. Tetrahydrofuran gelöst und nach dem Zusatz von 0,3 g Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Nach etwa 45 Min. nimmt das Reaktionsgemisch keinen Wasserstoff mehr auf. 102 ccm Wasserstoff wurden verbraucht, für 4 H ber. 92,5 ccm. Die vom Katalysator befreite Lösung wird i. V. eingedampft. Das zurückbleibende Öl lösten wir in heißem Butanol; beim Abkühlen kristallisierte Tetra-p-anisyl-hexan (X) vom Schmp. 91 bis 92°. Mischschmp. mit einer Probe der durch Reduktion von 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) gewonnenen Verbindung: 90—92°.

Oxydativer Abbau

Bei der in Eis-Kochsalz-Kältemischung durchgeführten Ozonisierung[27]) erhielten wir ein öliges Ozonid. Wir zersetzten es vorsichtig mit lauwarmer, verd. Essigsäure und Hydroperoxyd. Nach 24 Stunden wurde mit Sodalösung alkalisch gemacht und das zurückbleibende Öl in viel Äther aufgenommen. Die auf wenige ccm eingeengte alkalische Lösung wird angesäuert: Eine kristalline Substanz fällt aus. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Eisessig schmelzen die Kristalle bei 111°[28]). Die Verbrennung stimmt auf Di-p-anisyl-essigsäure.

$C_{16}H_{16}O_4$ (272,3)	Ber.	C 70,57	H 5,92
	Gef.	» 70,90	» 5,91

[27]) Vgl. S. 102; Lösungsmittel war auch hier CCl_4.

[28]) Nach P. Fritsch u. F. Feldmann, Liebigs Ann. Chem. **306**, 75 (1899) Schmp. 110°.

Während obige Säure nur zu 6,5% d. Th. gefaßt werden konnte, erhielten wir aus der ätherischen Lösung 18% der maximal möglichen Menge an p,p'-Dimethoxy-benzophenon vom Schmp. 143—144°. Bei zwei weiteren Ozonisierungen unserer neuen Verbindung (Schmp. 138°) waren die Versuchsergebnisse ähnlich.

Thermische Spaltung des Hexadiens

In einen Claisenkolben mit Thermometer brachten wir 3 g 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) und erhitzten in einem Luftbad. Bei langsamer Temperatursteigerung wird der Kolbeninhalt allmählich dunkel; von 290—320° geht ein zähflüssiges Öl über, welches in der Vorlage bald erstarrt; 1,23 g (41% des eingesetzten Diens). Aus Äthylalkohol kann das Destillat gut umkristallisiert werden; die reinen, farblosen Kristalle schmelzen bei 99,5—100,5°. Der Mischschmp. mit 1,1-Di-p-anisyl-propen-1[29]) liegt bei 98,5—100°.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254,3)	Ber.	C 80,28	H 7,13
	Gef.	» 80,31	» 7,13

1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-2,5-dibrom-hexadien-1,5 (XIII)

a) Durch Bromierung von 1,1,6,6-Tetra-p-anisyl-hexadien-1,5 (IV) mit N-Bromsuccinimid

10 g „Dien" werden in 90 ccm CCl_4 gelöst, 11,1 g N-Bromsuccinimid zugegeben und schließlich noch 50 mg frisch bereitetes Benzoylperoxyd als Katalysator zugesetzt. Das Gemenge erhitzt man in einer Schliffapparatur kräftig unter Rückfluß. Nach etwa 10 Min. wird die Lösung dunkelrot; nach insgesamt 15 Min. bricht man den Versuch ab. Die erkaltete Lösung filtriert man vom Succinimid ab, wäscht mit CCl_4 nach und engt auf etwa 15 ccm ein. Nun wird portionsweise Methanol zugesetzt und jeweils die Kristallisation durch Reiben mit dem Glasstab beschleunigt. Wenn das Gesamtvolumen etwa 100 ccm beträgt, läßt man noch 1 Stunde stehen und saugt dann ab. Die rohen, trockenen Kristalle wiegen 11,2 g (85% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Eisessig werden 8,8 g Kristalle vom Schmp. 169° gewonnen.

$C_{34}H_{32}O_4Br_2$ (664,4)	Ber.	C 61,46	H 4,85	Br 23,98
	Gef.	» 61,84	» 4,97	» 24,28

b) Durch Bromierung von IV mit freiem Brom

5 g „Dien" wurden in 80 ccm CCl_4 gelöst und aus einer Bürette 50,6 ccm einer Lösung von Brom im gleichen Solvens zugetropft (3,16 g Brom). Anfänglich wird das eintropfende Brom entfärbt; wenn die Hauptmenge zugegeben ist, wird die Lösung tiefschwarz und entbindet selbst bei —20° lebhaft Bromwasserstoff. Nach beendeter HBr-Entwicklung ist die Lösung wieder vollkommen farblos geworden; man läßt den Tetrachlorkohlenstoff abdunsten und erhält farblose Kristallkrusten als Rückstand. Aus Eisessig umkristallisiert, gewinnt man 5,5 g farblose Kristalle (84% d. Th.) vom Schmp. 169,5° (Mischschmp.).

$C_{34}H_{32}O_4Br_2$ (664,4)	Ber.	C 61,46	H 4,85	Br 23,98
	Gef.	» 61,77	» 5,18	» 24,45

Zur Struktur der Dibrom-Verbindung (XIII)

Die nach a) wie nach b) gewonnene Verbindung zeigte die bereits im theoretischen Teil angeführte Resistenz gegen Oxydationsmittel (Permanganat und Chromsäure) sowie gegen Silber-ion. So erfolgt auch nach einstündigem Kochen

[29]) Gewonnen nach P. Pfeiffer u. R. Wizinger, Liebigs Ann. Chem. **461**, 135 (1928).

einer Probe (0,5 g) in 20 ccm Butanol mit 5 ccm 30-proc. wäßriger Silbernitratlösung unter Rückfluß keine Ausscheidung von Silberbromid. Auch beim einstündigen Kochen mit Natriumbutylat war kein Brom abgespalten.

Trug man hingegen in die siedende Lösung von 1 g der Bromverbindung in 25 ccm heißem Butanol 2 g Natrium in kleinen Stückchen schnell ein, so konnten nach dem Ausschütteln der Reaktionslösung mit 100 ccm Wasser rund 94% der zu erwartenden Menge an Brom-ion festgestellt werden. Aus der auf 3 ccm eingeengten Butanollösung kristallisieren beim Abkühlen schöne Rosetten. Aus Äthylalkohol erhält man 0,52 g farblose Kristalle, welche bei 91—92° schmelzen (67,7 d. Th.). Die Beilsteinsche Probe fällt negativ aus.

$C_{34}H_{38}O_4$ (510,6)	Ber.	C 79,97	H 7,50
	Gef.	» 79,99	» 7,57

Das so erhaltene Tetra-p-anisylhexan (X) entstand auch, als 1 g des Hexadiens (IV) in Butanol mit Natrium reduziert wurde. Wir isolierten so 0,94 g (93% d. Th.) an Hexan (X) vom Schmp. 91—92°. Mischschmp. mit der oben beschriebenen Substanz 91—92°.

Zur Reduktion mit Zink in Eisessig wurde 1 g Bromverbindung in 15 ccm Eisessig in einem 50 ccm-Reagenzglas in der Hitze gelöst und bei 110 bis 115° turbiniert. Im Verlauf von 6 Stunden werden 2 g Zinkstaub, in kleinen Portionen in Eisessig aufgeschlämmt, eingetragen. Das noch heiße Reaktionsgemisch filtriert man vom Zinkstaub und Zinkbromid ab. Aus dem Filtrat kristallisieren nach einigen Tagen die intensiv gelbgrün fluoreszierenden Würfel des Tetra-p-anisyl-hexadiens (IV). Schmp. 107°; 0,52 g (68% d. Th.). Mischschmp. mit der nach S. 102 gewonnenen Substanz 107—108°.

Bei der Ozonspaltung der Bromverbindung, die mit 1,4 g Substanz (mit N-Bromsuccinimid gewonnen) in CCl_4 vorgenommen wurde, mußten statt 5,22 l des verwendeten Gasgemisches 9,77 l durch die Apparatur geschickt werden.

Die Aufarbeitung erfolgt wie bereits auf S. 102 beschrieben. In der nach Abtrennung des Ketons erhaltenen wäßrigen Lösung konnte Brom-ion zu 96,3% der berechneten Menge ermittelt werden.

Von p,p'-Dimethoxy-benzophenon wurden 0,84 g (82% d. Th.) isoliert. Schmp. 143°.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242,3)	Ber.	C 74,36	H 5,83
	Gef.	» 73,92	» 5,69

Schmp. des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons: 197—198°.

0,22 g rohe Bernsteinsäure (87% d. Th.), Schmp. der reinen Säure 185°

$C_4H_6O_4$ (118,1)	Ber.	C 40,68	H 5,12
	Gef.	» 40,64	» 5,03

Aus 1,448 g der mit freiem Brom gewonnenen Verbindung erhielt man 0,81 g p,p'-Dimethoxy-benzophenon (77% d. Th.), Schmp. 143° (C 74,25, H 5,67) und 0,17 g rohe Bernsteinsäure (66% d. Th.), Schmp. der reinen Säure 182—184°. (C 40,79, H 4,98)

Umsetzung von 1,1,6,6-Tetra-phenyl-hexadien-1,5 mit N-Bromsuccinimid

1,9 g Tetraphenyl-hexadien werden in einem 25-ccm-Schliffkolben in CCl_4 gelöst; dazu bringt man 2 g N-Bromsuccinimid und 10 mg Benzoylperoxyd und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Die

erkaltete Reaktionslösung wird abgesaugt, das Filtrat engt man auf etwa 5 ccm ein und setzt unter ständigem Reiben mit dem Glasstab langsam 20 ccm Methanol zu. Die ausgefallenen, intensiv gelben Kristalle werden abgesaugt und zweimal aus wenig Essigsäureanhydrid umkristallisiert. Schmp. 209°; Ausbeute 1,65 g (87% d. Th.). Beilsteinsche Probe negativ. Mischschmp. mit 1,1,6,6-Tetraphenyl-hexatrien-1,3,5[30]) 207—209,5°.

$C_{30}H_{24}$ (384,5)	Ber.	C 93,71	H 6,29
	Gef.	» 93,65	» 6,41

1,1,6,6-Tetra-m-anisyl-3,4-dibrom-hexadien-1,5 (XIV)

3 g Tetra-m-anisyl-hexadien (V) löst man in 20 ccm CCl_4; nach Zusatz von 3 g N-Bromsuccinimid und 20 mg Benzoylperoxyd wird das Gemisch 9 Min. lang[31]) kräftig unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgesaugt, der Filterrückstand besteht aus Succinimid und wenig N-Bromsuccinimid; er löst sich leicht in warmer verd. Schwefelsäure, der etwas Ferrosulfat zugesetzt ist. Nun kratzt man die im Reaktionsgefäß fest anhaftenden Kristallkrusten heraus, zerdrückt sie mit dem Pistill und entfernt beigemengtes N-Bromsuccinimid und Succinimid durch mehrfaches Digerieren mit der obengenannten Lösung[32]). Das zurückbleibende Kristallpulver wird abgenutscht, mit Wasser und anschließend mit Methanol gewaschen und trocken gesaugt. Die Substanz (2,2 g) schmilzt von 155—162° unscharf und zersetzt sich dabei unter lebhafter HBr-Entwicklung. Aus der abgenutschten Lösung konnten noch 0,5 g desselben Körpers isoliert werden; Gesamtausbeute 69% d. Th. Es war schwer, ein zum Umkristallisieren der Substanz geeignetes Lösungsmittel zu finden. Benzol erwies sich noch als am geeignetsten; man erhält daraus feine, farblose Nädelchen, welche von 162—164° u. Zers. schmelzen.

$C_{34}H_{32}O_4Br_2$ (664,4)	Ber.	C 61,46	H 4,85	Br 23,98
	Gef.	» 61,76	» 5,04	» 24,72

Die lockere Bindung des Broms geht schon daraus hervor, daß beim Schütteln einer Butanollösung der Dibromverbindung mit wäßriger Silbernitrat-Lösung ein dichter Niederschlag von AgBr entsteht.

Die quantitative Bestimmung des locker gebundenen Broms ergab erwartungsgemäß den gleichen Wert wie die oben angegebene Analyse nach Carius: Man löste eine gewogene Menge der reinen Dibrom-Verbindung (XIV) in einem 50 ccm Schliffreagenzglas in 15 ccm Butanol, setzte 10 ccm 10-proc. Silbernitratlösung zu und kochte 5 Min. lang unter Rückfluß. Der Niederschlag wurde in einen A2-Tiegel filtriert, mit wenig Aceton-Äther nachgewaschen und wie üblich getrocknet. Ber. Br. 23,98 Gef. Br 22,8, 24,7
Titrimetrische Bestimmung[5]): Gef. Br 24,3

1,1,6,6-Tetra-o-anisyl-2,5-dibrom-hexadien-1,5 (XVI)

2 g Tetra-o-anisyl-hexadien (VI) werden in 40 ccm CCl_4 gelöst; zu dieser Lösung tropft man eine Lösung von Brom im gleichen Solvens zu. Das Ende der

[30]) E. Buchta u. W. Kallert, Liebigs Ann. Chem. **573**, 220 (1951).

[31]) Erhitzt man länger, so tritt Bromwasserstoffentwicklung auf; das Reaktionsgemisch wird tiefschwarz. Es konnten dann beim nachfolgenden Aufarbeiten keine definierten, kristallinen Produkte isoliert werden.

[32]) Die Kristalle dürfen feuchtes Kaliumjodid-Stärkepapier nicht mehr blau färben!

Bromaufnahme ist an der bleibenden Gelbfärbung der Lösung gut erkennbar[33]). Man läßt die Lösung eindunsten und nimmt den halbfesten Rückstand in 20 ccm Eisessig in der Hitze auf. Über Nacht hatten sich farblose Kristalle ausgeschieden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig schmilzt die Substanz bei 190—191°. Ausbeute 1,68 g (64% d. Th.) an reiner Verbindung.

$C_{34}H_{32}O_4Br_2$ (664,4)	Ber.	C 61,46	H 4,85	Br 23,98
	Gef.	» 61,58	» 4,77	» 24,09

Bromierung von 1,1,6,6-Tetra-o-anisyl-hexadien-1,5 (VI) *mit N-Bromsuccinimid*

1,5 g „o-Dien" wurden in 10 ccm CCl_4 mit 1,5 g N-Bromsuccinimid und 30 mg Benzoylperoxyd 30 Min. lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit tritt merkliche HBr-Entwicklung auf. Die nach dem Erkalten abgesaugte Lösung wurde i. V. eingedampft. Die zurückbleibende zähe Masse wurde mit 20 ccm Eisessig unter mäßigem Erwärmen angerieben. Man ließ erkalten und saugte den farblosen Kristallbrei ab; 1,7 g Schmp. 162—190°. Das Rohprodukt wurde in 110 ccm heißen Eisessigs gelöst; die Lösung ließ man erkalten. Wir erhielten mehrere Fraktionen:

1. Nach 30 Min. farblose Kristalle, Schmp. 185—189°.
2. Nach 2 Stunden aus der auf die Hälfte eingeengten Mutterlauge von 1. farblose Kristalle, Schmp. 170—185°.
3. Nach 28 Stunden aus der auf etwa 30 ccm eingeengten Mutterlauge von 2. farblose Kristalle, Schmp. 132° u. Zers.

Die Fraktionen 1. und 2. wurden vereinigt und noch zweimal aus Eisessig umkristallisiert:

0,28 g (14% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 191°.

Der Mischschmp. mit Tetra-o-anisyl-dibrom-hexadien (XVI) zeigte keine Depression (190—192°).

Die 3. Fraktion kristallisierten wir mehrmals aus Essigester um. Die erhaltene Verbindung schmilzt bei 155° (u. Zers.) 0,51 g (26% d. Th.)

$C_{34}H_{32}O_4Br_2$ (664,4)	Ber.	C 61,46	H 4,85	Br 23,98
	Gef.	» 61,77	» 4,74	» 23,45

Über die Festlegung der Struktur von XV bzw. XVI vgl. S. 96.

[33]) Eine vorübergehende Schwarzfärbung wie in der p-Reihe ist hier nicht zu beobachten.

Synthesen mit 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid

Von *Emil Buchta* und *Hans Weidinger*

Bereits V. Grignard und L. Vignon[1]) haben am Beispiel des 1,5-Dibrompentan gezeigt, daß sich ω,ω'-Dihalogenparaffine mit Magnesium in ätherischer Lösung zu metallorganischen Verbindungen vom Typus $XMg\text{-}(CH_2)_n\text{-}MgX$ umsetzen lassen. Einige Jahre später haben dann J. v. Braun und W. Sobecki[2]) gefunden, daß 1,4-Dibrombutan in Äther mit Magnesium sehr leicht reagiert, wobei vorwiegend 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid gebildet wird; Nebenreaktionen nach Art der Wurtzschen Synthese spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Bemerkenswert ist, daß sich schon beim 1,5-Dibrompentan diese unerwünschte Nebenreaktion stark bemerkbar macht; bei höheren Homologen der Reihe dominiert diese Variante der Wurtzschen Reaktion[2]).

Über die Reaktion solcher Grignardverbindungen mit Aldehyden, Ketonen und anderen reaktionsfähigen Komponenten findet man bis 1941 in der Literatur nur vereinzelte Mitteilungen. Erst J. Schmitt[3]) hat die Umsetzung von 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid mit Aldehyden und Ketonen eingehend untersucht. Bei allen von ihm durchgeführten Umsetzungen reagiert 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid mit beiden metallorganischen Gruppierungen in gleicher Weise wie Alkyl-monohalogenide. So entsteht z. B. bei der Umsetzung mit Fluorenon das 1,6-Difluorenyl-hexan-diol-(1,6).

Nachdem jetzt die Ausgangssubstanz zur Darstellung des 1,4-Dibrombutans, das Butandiol-1,4, ein leicht zugänglicher Stoff geworden ist, eröffnen diese Umsetzungen oft den einfachsten Weg zur Gewinnung symmetrischer 1,6-Diole. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erweiterung der über die Reaktionsweise des 1,4-Butylen-dimagnesiumbromids gewonnenen Kenntnisse. Hauptsächlich wollten wir durch Umsetzen dieser Verbindung mit Aldehyden, Ketonen, Diketonen und Nitrilen Verbindungen gewinnen, welche für unsere Arbeiten als Zwischenprodukte von Wert sind. Es handelt sich dabei meist um Verbindungen, welche bereits auf anderen, zum Teil schwerer gangbaren Wegen dargestellt worden sind.

2,7-Dimethyl-octandiol-2,7 (I) *und Octandiol-2,7* (II)

Wir erhielten das bereits bekannte I[4]) durch Umsetzen einer ätherischen Lösung von 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid mit Aceton

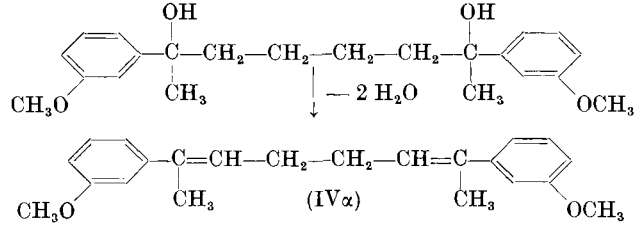
[1]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **144**, 1358 (1907).
[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1918 (1911).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **547**, 103 (1941).
[4]) L. Michiels, Bull. Soc. chim. Belgique **27**, 25 (1913).

in einer Ausbeute von 46% d. Th. Analog entsteht II in 31-proc. Ausbeute aus 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid und Acetaldehyd. II wurde bisher nur durch Reduktion des relativ schwer zugänglichen Octandion-2,7 gewonnen[5]).

Octandion-2,7 (III) ist im Zusammenhang mit anderen in unserem Laboratorium durchgeführten Synthesen[6]) von Interesse. Wir gewannen das bereits bekannte Diketon[7]) aus 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid und Acetonitril in sehr geringer Ausbeute (8% d. Th.). Zur Charakterisierung stellten wir das gelbe Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon dar[8]).

2,7-Di-m-anisyl-octadien-2,6 (IVα)

Diese in der Literatur noch nicht beschriebene Verbindung erhielten wir durch Umsetzung von 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid mit m-Methoxy-acetophenon und nachfolgender Wasserabspaltung aus dem primär entstehenden Diol.

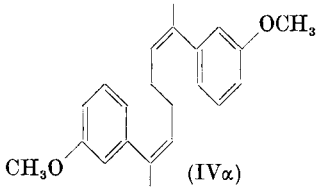


Aus dem Reaktionsgemisch konnte keine feste Verbindung isoliert werden. Beim Versuch, das Rohprodukt im Hochvakuum zu destillieren, verharzte der gesamte Kolbeninhalt. Wir verzichteten daher auf eine Isolierung des Diols und versuchten gleich aus dem Rohprodukt Wasser abzuspalten, was bei Anwendung von wasserfreier Ameisensäure gelang. Durch Destillation im Hochvakuum erhielten wir eine Fraktion vom Sdp. 198—230°/0,5, deren Analysenwerte gut auf die Summenformel $C_{22}H_{26}O_2$ des erwarteten Diens stimmen. Wie im experimentellen Teil näher beschrieben, gelang es, diese Fraktion weiter zu zerlegen; wir erhielten ein viskoses Öl und eine farblose kristalline Substanz vom Schmp. 113°. Die Verbrennungen beider Körper stimmen wiederum auf die Summenformel $C_{22}H_{26}O_2$.

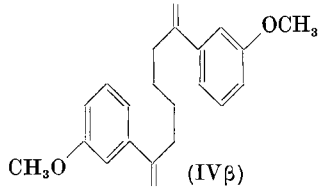
Die Struktur der festen Verbindung vom Schmp. 113° haben wir durch Ozonabbau ermittelt. Da die Wasserabspaltung aus dem

[5]) E. E. Blaise und A. Koehler, Bull. Soc. chim. France, Mém. [4] **7**, 416 (1910).
[6]) E. Buchta und K. Burger, Liebigs Ann. Chem. **580**, 125 (1953).
[7]) T. R. Marshall u. W. H. Perkin jun., J. chem. Soc. [London] **57**, 241 (1890); H. Hofer, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 650 (1900).
[8]) S. Shimizu, C. A. **1950**, 8868i.

2,7-Di-m-anisyl-octandiol-2,7 in verschiedenen Richtungen verlaufen kann, stehen für die Verbindung folgende wahrscheinlichste Strukturformeln zur Diskussion.



(IVα)

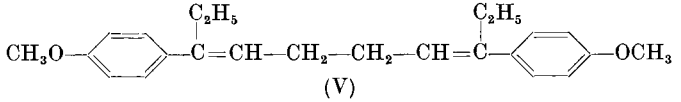


(IVβ)

Das Ergebnis der Ozonspaltung unserer festen Verbindung sprach eindeutig für die Struktur IVα. Wir erhielten m-Methoxy-acetophenon, welches durch die Überführung in ein orangerotes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert wurde (84% d. Th). Außerdem konnten 43% d. Th. an Bernsteinsäure isoliert werden. Mit der Struktur der flüssigen Verbindung haben wir uns noch nicht näher befaßt.

3,8-Di-p-anisyl-decadien-3,7 (V)

Diese Verbindung haben wir aus 1,6-Di-p-anisyl-hexandion-1,6 und Äthyl-magnesiumbromid gewonnen. Wir erhielten farblose Kristalle, die Bromlösung entfärben. Die Analysenwerte stimmen auf die Bruttoformel $C_{24}H_{30}O_2$ des Diens V; aus dem primär entstehenden 1,6-Diol wurden also im Verlauf der Aufarbeitung bereits zwei Moleküle Wasser abgespalten.



(V)

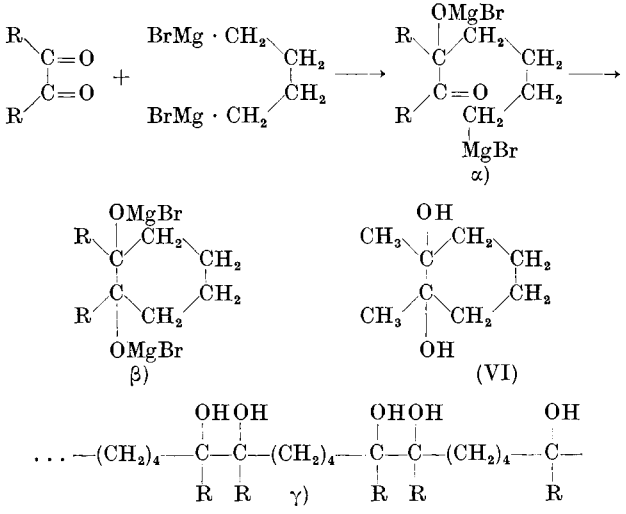
Für die Formulierung V spricht das Ergebnis der Ozonspaltung. Wir erhielten Bernsteinsäure und p-Methoxy-propiophenon. Letztere Verbindung charakterisierten wir durch Überführung in das Semicarbazon.

Versuche zur Darstellung cyclischer Körper

Bei der Umsetzung von 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid mit 1,2-Diketonen ist die Entstehung von Cyclohexanderivaten denkbar.

Nachstehend formuliertes Reaktionsgeschehen ist keineswegs der einzig mögliche Ablauf; es sind von vornherein eine ganze Reihe konkurrierender Reaktionen in Betracht zu ziehen. Die metallorganische Gruppierung der nach obigem Schema gebildeten Verbindung α)

kann z. B. mit einer freien Ketogruppe des noch nicht umgesetzten 1,2-Diketons reagieren; ebenso ist an eine intermolekulare Reaktion der Verbindung α) zu denken. In beiden Fällen würden letztlich die gleichen, langkettigen Polyalkohole γ) entstehen.



Zur Begünstigung der Ringschlußreaktion haben wir bei allen Versuchen in sehr verd. Lösung gearbeitet; wir ließen gleichzeitig beide Reaktionspartner langsam in abs. Äther eintropfen. Als Diketone wählten wir Diacetyl, Benzil und Phenanthrenchinon.

1,2-Dimethyl-cyclohexandiol-1,2 (VI). Bei der Umsetzung von 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid mit Diacetyl resultierte ein dickflüssiges, auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierbares Öl. Wahrscheinlich handelt es sich um einen hochmolekularen Alkohol der Struktur γ (R = CH_3), auf den die Verbrennungswerte des rohen Öls einigermaßen stimmen. Wir versuchten, aus dem Öl durch Erhitzen im Hochvakuum das erwartete cyclische Glykol (VI) herauszudestillieren. Nach vier erfolglosen Versuchen haben wir die bei der Zersetzung des Reaktionsproduktes anfallende wäßrige Phase aufgearbeitet. Wir konnten hieraus 32 mg einer farblosen Substanz vom Schmp. 91,5—92° isolieren, die offenbar mit dem bereits auf anderem Wege[9]) gewonnenen trans-1,2-Dimethyl-cyclohexandiol-1,2 (VI) vom Schmp. 92—92,5° identisch ist.

Bei der Umsetzung von 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid mit Benzil bzw. Phenanthrenchinon erhielten wir undestillierbare,

[9]) N. Prileshajew, Chem. Zbl. **1911**, I, 1281.

viskose Öle und geringe Mengen fester, amorpher Nebenprodukte. Ringschlußprodukte vom Typ β) konnten nicht isoliert werden.

Hans Weidinger dankt dem Engeren Kuratorium des „Fonds der Chemie" für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

2,7-Dimethyl-octandiol-2,7 (I)

Zu einer aus 5 g Magnesium und 21,6 g ($^1/_{10}$ Mol) 1,4-Dibrombutan in Äther bereiteten Grignardlösung ließen wir unter Rühren eine Lösung von 11,6 g Aceton ($^1/_5$ Mol) in 30 ccm Äther zutropfen. Unter bemerkenswert starker Wärmetönung scheiden sich aus der Lösung graue, schmierige Klumpen ab. Nach beendeter Acetonzugabe erhitzten wir noch 30 Min. lang unter Rückfluß und zersetzten anschließend das erkaltete Reaktionsgemisch mit Eis und verd. Salzsäure. Es wurde nachgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation ging nach kurzem Vorlauf die Hauptfraktion bei 115—117°/1,2 über. Diese, in der Vorlage schnell erstarrende, Fraktion wiegt 8,1 g (46% d. Th.).

Die Verbindung wurde aus wenig Chloroform umkristallisiert; sie schmilzt bei 93°.

$C_{10}H_{22}O_2$ (174,3)	Ber.	C 68,91	H 12,72
	Gef.	» 68,86	» 12,87

Octandiol-2,7 (II)

Zur Lösung aus 10 g Magnesium und 43,2 g 1,4-Dibrombutan in abs. Äther ließen wir unter Rühren und Eiskühlung 25 ccm frisch dest. Acetaldehyd, in 80 ccm Äther gelöst, zutropfen. Das Reaktionsprodukt scheidet sich bald als zähe, voluminöse Masse ab und behindert das mechanische Rühren. Nach beendetem Aldehydzusatz ließen wir das Reaktionsgemisch über Nacht stehen und zersetzten dann mit Eis und verd. Salzsäure. Bei der Destillation erhielten wir nach kurzem Vorlauf eine Fraktion vom Siedebereich 138—145°/12, welche das gewünschte Diol enthielt. Redestillation: Sdp. 139—142°/12; 9 g farbloses Öl (31% d. Th.).

$C_8H_{18}O_2$ (146,2)	Ber.	C 65,71	H 12,41
	Gef.	» 65,75	» 12,25

Nach der Fraktion 138—145°/12 geht ab etwa 150° ein zähes Öl ohne Haltepunkt über.

Octandion-2,7 (III)

Zu der ätherischen Lösung von $^1/_{10}$ Mol 1,4-Butylen-dimagnesiumbromid ließen wir unter Rühren bei Eis-Kochsalz-Kühlung 8,2 g Acetonitril in Äther gelöst zutropfen. Nachdem alles Nitril zugegeben war, rührten wir 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur weiter. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde i. V. destilliert. Aus dem ziemlich kontinuierlich übergehenden Destillat griffen wir die Fraktion Sdp. 115—125°/12 heraus und destillierten sie nochmals über eine Kolonne: Sdp. 108—118°/12. Das stark braun gefärbte Öl löste man in 200 ccm Benzol/Schwerbenzin (1:1) und saugte diese Lösung durch eine 30 cm hohe Säule von Aluminiumoxyd nach Brockmann. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein hellgelbes Öl zurück, welches bei nochmaliger fraktionierter

Destillation bei 109—117°/12 überging[10]). Wir lösten das Öl in wenig Schwerbenzin in der Wärme; beim Abkühlen im Eisschrank kristallisierten aus der Lösung schöne, farblose Kristalle vom Schmp. 40°. Nach nochmaligem Umkristallisieren erhielten wir 1,14 g (8% d. Th.); die Verbindung schmilzt nunmehr bei 43°.

$C_8H_{14}O_2$ (142,2) Ber. C 67,57 H 9,93
Gef. » 67,41 » 10,02

Das ockergelbe Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon schmilzt bei 216—218°.

2,7-Di-m-anisyl-octadien-2,6 (IVα)

In die mit Eiswasser gekühlte Grignardlösung aus 5 g Magnesium und 21,6 g 1,4-Dibrombutan ließen wir eine Mischung von 25 g m-Methoxy-acetophenon und 50 ccm abs. Äther im Laufe einer Stunde unter Rühren zutropfen. Hierauf erhitzten wir noch 45 Min. lang unter Rückfluß und arbeiteten dann in bekannter Weise auf. Nach dem Abdampfen des Äthers resultierte ein gelbes, dickflüssiges Öl; es gelang uns nicht, daraus einen festen Körper zu isolieren. Es war auch nicht möglich, das Öl im Hochvakuum zu destillieren.

Bei einem weiteren Ansatz versuchten wir deshalb bereits vor der Destillation Wasser abzuspalten, was bei Anwendung von wasserfreier Ameisensäure (50 g) gelang. In der Siedehitze scheidet sich an der Oberfläche der Lösung das Wasserabspaltungsprodukt als Öl ab. Wir erwärmten noch eine Stunde lang im Wasserbad bei 80°; dann wurde das Reaktionsgemisch mit 800 ccm 10-proc. Sodalösung vorsichtig neutralisiert und mit 200 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers destillierte man den Rückstand. Von 198—230°/0,5 geht ein dickes Öl über (13,8 g).

$C_{22}H_{26}O_2$ (322,4) Ber. C 81,95 H 8,13
Gef. » 81,33 » 8,16

Nach etwa 24 Stunden kristallisierten aus der Fraktion große, gut ausgebildete Würfel. Nach einigen Tagen saugt man die Kristalle ab und wäscht mit wenig eiskaltem Methanol nach. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus wenig Äthylalkohol erhält man gut ausgebildete, stark lichtbrechende Kristalle vom Schmp. 113°; 3,3 g (10% d. Th.). Das abgenutschte Öl haben wir nach Abdampfen des Methanols nochmals i. V. destilliert. Sdp. 201—206°/0,6; 7,5 g (23% d. Th.).

Analyse der Substanz vom Schmp. 113°: Gef. C 81,98, H 8,17.

Analyse des Öls vom Sdp. 201—206°/0,6: Gef. C 81,34, H 8,21.

Die Ozonisierung der Verbindung vom Schmp. 113° führte zu einem in CCl_4 löslichen Ozonid; nach Abdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt es als feinkristalline Masse, welche in der Flamme äußerst heftig verpufft. Wir zersetzten das Ozonid oxydativ. Nach 24 Stunden wurde das auf der wäßrigen Schicht schwimmende Öl in Äther aufgenommen und das in ihm enthaltene Öl in Äthylalkohol durch Kochen mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Alkohol zu orangeroten Kristallen vom Schmp. 188—189° (aus Butylacetat) umgesetzt; Ausbeute 1,72 g (84% d. Th.).

$C_{15}H_{14}O_5N_4$ (330,3) Ber. N 16,96 Gef. N 17,20

Die gleiche Verbindung erhielten wir auch aus m-Methoxy-acetophenon, Schmp. 189°.

Die bei der oxydativen Aufspaltung des Ozonids anfallende, wäßrige Phase haben wir aufgearbeitet und isolierten Bernsteinsäure vom Schmp. 184° (Mischschmp.). Ausbeute 0,31 g (43% d. Th.).

[10]) E. E. Blaise und A. Koehler fanden als Siedepunkt des Octandions-2,7 114° (10 mm). Bull. Soc. chim. France, Mém. [4] **5**, 684 (1909).

3,8-Di-p-anisyl-decadien-3,7 (V)

Aus einer $^1/_5$ Mol Äthyl-magnesiumbromid enthaltenden Grignardlösung wurde der Äther abgedampft. Nach dem Zusatz von 500 ccm abs. Benzol trägt man in etwa 15 Portionen 32 g trockenes, feinpulvriges 1,4-Di-p-anisoyl-butan ein und schüttelt jeweils stark durch. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt dabei auf etwa 60° an. Anschließend erhitzt man noch 2 Stunden lang unter Rückfluß, gießt das Reaktionsgemisch auf Eis und säuert mit verd. Salzsäure an. Die Benzolphase wird auf etwa 30 ccm eingeengt und mit der dreifachen Menge Äther versetzt. Dabei fällt nicht umgesetztes Di-p-anisoyl-butan aus, das abgenutscht wird. Nunmehr dampft man i. V. alles Lösungsmittel ab und erhält schließlich ein dickes, gelbes Öl. Nach Zugabe von 20 ccm Eisessig wird kurz aufgekocht. Aus der erkalteten Lösung scheiden sich beim Reiben mit dem Glasstab Kristalle ab; Schmp. 89—92,5°. Aus Alkohol umkristallisiert, erhält man 3,1 g (4,4% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 92,5—93,5°.

$C_{24}H_{30}O_2$ (350,5)	Ber.	C 82,24	H 8,63
	Gef.	» 82,34	» 8,77

Als Produkte der Ozonspaltung wurden erhalten: 18% d. Th. an Bernsteinsäure vom Schmp. 185° und p-Methoxy-propiophenon; charakterisiert durch sein Semicarbazon vom Schmp. 176° (59% d. Th.)[11]).

1,2-Dimethyl-cyclohexandiol-1,2 (VI)

Die aus 5 g Magnesium und 21,6 g 1,4-Dibrombutan bereitete Grignardlösung gießt man in einen geeichten Tropftrichter. In einen zweiten, ebenfalls geeichten Tropftrichter bringt man 8,6 g Diacetyl und füllt mit Äther bis zum Gleichstand mit der Grignardlösung auf. Nun tropft man unter mechanischem Rühren im Laufe von 5 Stunden die beiden Reaktionslösungen in gleichem Tempo in 1,5 l Äther ein. Nach beendetem Zutropfen rührten wir noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur weiter, zersetzten dann vorsichtig mit Eis und verd. Salzsäure und dampften die ätherische Lösung ein.

Das hinterbleibende dickflüssige Öl, das beim Erhitzen im Hochvakuum bei 180° verharzte, wurde durch Erhitzen auf 150°/0,02 von leicht flüchtigen Begleitstoffen befreit und lieferte folgende Verbrennungswerte:

$(C_8H_{16}O_2)_n$ (144,2)$_n$	Ber.	C 66,63	H 11,18
	Gef.	» 65,72	» 12,01

Die abgetrennte wäßrige Lösung wurde i. V. zur Trockene eingedampft; das zurückbleibende Salzgemisch digerierten wir zweimal mit 150 ccm warmem abs. Alkohol und dampften aus dieser Lösung den Alkohol ab. Den geringen Rückstand haben wir erneut mit zweimal 50 ccm abs. Alkohol digeriert und die so erhaltenen Extrakte wieder eingedampft. Die zurückbleibende halbfeste Masse lösten wir in einem Äther-Ligroingemisch (1:1) in der Wärme. Nach kurzem Stehen kristallisierten aus der Lösung farblose Nadeln vom Schmp. 91,5—92° (32 mg).

$C_8H_{16}O_2$ (144,2)	Ber.	C 66,63	H 11,18
	Gef.	» 66,90	» 11,27

[11]) C. Mannich und D. Lammering [Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3519 (1922)] fanden ebenfalls 176°.

Über eine Synthese des 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalins und über die Bromierung des 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalins

Von *Emil Buchta* und *Helmut Bayer*

Das 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin (II), dem als Dienkomponente für Synthesen nach Diels-Alder eine besondere Bedeutung zukommt, wurde erstmalig von E. Dane und Mitarbeitern[1]) beschrieben. Sie stellten aus Äthyl-magnesiumbromid und Acetylen unter Überdruck das Acetylen-monomagnesiumbromid dar und setzten es mit 6-Methoxy-tetralon-(1) um; über das entsprechende Äthinylcarbinol entstand das 6-Methoxy-1-äthinyl-3,4-dihydro-naphthalin, das bei partieller katalytischer Hydrierung II ergab. R. Robinson und Mitarbeiter[2]), die versucht hatten, diese Vorschrift nachzuarbeiten, konnten aber als einziges Umsetzungsprodukt nur das feste Bis-[6-methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1,1')]-acetylen isolieren. Wir führten diesen Versuch in größerem Maßstabe und unter höherem Acetylendruck in einer druckfesten, 5 l fassenden Schüttelapparatur durch. Die Aufarbeitung unter Stickstoff ergab nur ganz wenig der Äthinylverbindung, während als Hauptprodukt der Umsetzung das feste Bis-[6-methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1,1')]-acetylen entstand. Eine Wiederholung des Versuches mit einem Acetylenüberdruck von 3 Atm. anstatt 1,5 Atm. ergab kein wesentlich besseres Resultat.

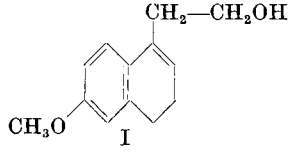
W. E. Bachmann und J. M. Chemerda[3]) und W. E. Bachmann und J. Coutroulis[4]) gingen aus vom Acetylen-monomagnesiumjodid, das sie bei gewöhnlichem Druck herstellten, und mit 6-Methoxy-tetralon-(1) umsetzten. So erhielten sie in befriedigender Ausbeute das 6-Methoxy-1-äthinyl-3,4-dihydro-naphthalin; zum Teil entstand aber auch hier die feste Bis-Verbindung. Die Autoren geben an, daß bei manchen Ansätzen, trotz Arbeitens unter Stickstoff, die Verbindung bei der Destillation sich plötzlich zersetzte, wobei sich die gesamte Apparatur mit einem grünschwarzen Teer füllte. Wir führten den Versuch mehrmals durch und konnten jedesmal feststellen, wie sich mit einem plötzlichen Ruck die Vakuumapparatur bis ins letzte Vorlagegläschen mit dem beschriebenen Teer füllte. Wir wiederholten den Versuch auch noch mit Äthyl-magnesiumbromid an Stelle der Jodverbindung, ferner mit

[1]) Liebigs Ann. Chem. **532**, 39 (1937).
[2]) J. chem. Soc. [London] **1944**, 503.
[3]) J. Amer. chem. Soc. **70**, 1468 (1948).
[4]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 2636 (1951).

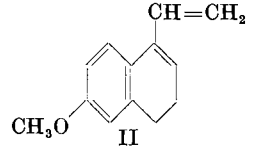
Tetrahydrofuran als Lösungsmittel anstatt Äther, hatten damit aber keinen anderen Erfolg.

K. Wunderlich[5]) setzte Mononatriumacetylid mit 6-Methoxy-tetralon-(1) in Dioxanlösung mit Acetylenüberdruck im Autoklaven um, wobei er im ganzen $4^1/_2$ Tage bei 45 bzw. 20° schüttelte. Er gelangte zum 6-Methoxy-1-äthinyl-tetralol-(1), aus dem er durch Wasserabspaltung und partielle Hydrierung das Dien II erhielt. Mehrere von uns nach seiner Vorschrift durchgeführte Versuche verliefen mit unbefriedigendem Ergebnis[6]). Auch durch Variierung der Versuchsbedingungen und Ersatz von Dioxan durch Tetrahydrofuran erreichten wir keine besseren Resultate. Der gleiche Autor hatte auch vergeblich versucht, 6-Methoxy-tetralon-(1) mit Natriumacetylid in flüssigem Ammoniak umzusetzen. Wir wiederholten diesen Versuch und erhielten dabei das Ausgangsmaterial unverändert zurück.

Da sich die beschriebenen Methoden zur Darstellung von 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin (II) als wenig zuverlässig erwiesen hatten, beschritten wir einen neuen Weg. Wir gingen vom β-[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylalkohol (I) aus, dessen Synthese wir[7]) vor kurzem beschrieben. Der Alkohol I sollte dehydratisiert werden unter Bildung des gewünschten Diens II:



I



II

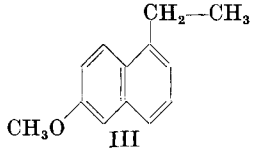
Die thermische Dehydratisierung in einer Aluminiumoxyd-Säule bei 160°/0,6 ergab trotz der relativ niedrigen Temperatur nur Harze. Nach der Methode von L. Tschugaeff, über den Xanthogensäureester, erhielten wir zwar ein gelbes Öl, welches jedoch nicht die gewünschte Verbindung II darstellte. Sodann versuchten wir die Wasserabspaltung mit Kaliumhydroxyd. Bei der Destillation von I mit feingepulvertem Kaliumhydroxyd ging bei etwa 130°/1,2 ein farbloses Öl über, das nach seinen Reaktionen auch nicht das gesuchte Dien II war. Es war zu vermuten, daß durch das Kaliumhydroxyd eine Verschiebung der Doppelbindungen eingetreten war unter Entstehung des energieärmeren Naphthalinsystems (III).

[5]) Dissertation, Würzburg 1939.

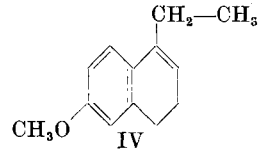
[6]) Über ähnliche Mißerfolge berichteten uns die Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld (Briefliche Mitteilung von Herrn Direktor Dr. F. Mietzsch, vom 13. 6. 1952).

[7]) E. Buchta, M. Klisch, S. Maier und H. Bayer, Liebigs Ann. Chem. **576**, 7 (1952).

Um diesen Nachweis zu erbringen, synthetisierten wir das 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III). 6-Methoxy-tetralon-(1) wurde mit Äthyl-magnesiumbromid umgesetzt, wobei sich bei der Aufarbeitung bereits Wasser abspaltete unter Entstehung des 6-Methoxy-1-äthyl-3,4-dihydro-naphthalins (IV). Die Dehydrierung mit Schwefel bei 200—210° gab in guter Ausbeute das 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III).



III



IV

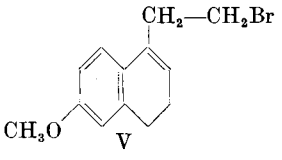
Die Verbindung III bildet ein orangerotes Pikrat vom Schmp. 90°. Dieses ist identisch mit dem Pikrat, welches aus dem öligen Destillat der KOH-Dehydratisierung erhalten wird, was beweist, daß die vermutete Isomerisierung tatsächlich eingetreten ist.

Das 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III) wurde bereits von A. Cohen, J. W. Cook und C. L. Hewett[8]) in unreiner Form als unerwünschtes Nebenprodukt bei der Umsetzung von β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylmagnesiumbromid mit 2,2,5-Trimethyl-cyclopentanon-(1) als eine Flüssigkeit vom Sdp. 165°/10 erhalten. Über das Pikrat vom Schmp. 83—84° gereinigt, schmolz die Verbindung der englischen Autoren bei 54—55°. Die von uns gefundenen Schmelzpunkte liegen etwas höher.

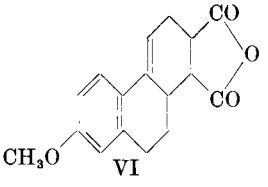
Da die Versuche der direkten Wasserabspaltung aus dem Alkohol I nicht das gewünschte Resultat ergaben, versuchten wir den Umweg über das β-[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthylbromid (V), das durch vorsichtige Bromierung des Alkohols I erhalten werden sollte. Das Reaktionsprodukt ließ sich aber nicht destillieren, sondern begann sich schon bei der Entfernung des Lösungsmittels zu zersetzen unter Bildung eines grünschwarzen Teers; daneben entwichen reichliche Mengen Bromwasserstoff. Die Bromierung hatte augenscheinlich stattgefunden, das entstandene Bromid zersetzte sich aber beim Erwärmen, wobei der abgespaltene Bromwasserstoff das sehr säureempfindliche Dien II in einen grünen Teer verwandelte. Aus diesem Grunde bromierten wir I schonend bei tiefer Temperatur und erwärmten nach vorsichtigem Vertreiben des Lösungsmittels den Rückstand mit Pyridin. Bei der Aufarbeitung wurde das leicht zersetzliche Bromid V zum größten Teil unverändert wieder zurückerhalten. Erfolgreicher war das einstündige Erwärmen von V mit alkoholischer Kalilauge; es resultierte

[8]) J. chem. Soc. [London] **1935**, 445.

ein gelbbraunes Öl, welches mit Maleinsäureanhydrid sofort unter Adduktbildung reagierte. Dennoch war die HBr-Abspaltung nicht vollständig gewesen, da das Produkt beim Erwärmen unter Zersetzung noch Bromwasserstoff abgab. Erst beim dreistündigen Kochen mit alkoholischer Kalilauge unter Zusatz von Pyrogallol als Stabilisator und unter Einleiten von Stickstoff konnten wir in guter Ausbeute ein gelbbraunes Öl erhalten, das auch bei kräftigem Erhitzen keinen Bromwasserstoff mehr abspaltete.



V



VI

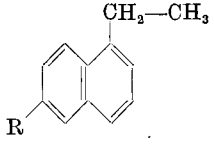
Um Verluste zu vermeiden, wurde die Substanz nicht destilliert, zumal für Dien-Synthesen das Rohprodukt brauchbar ist. Wenn man einige Tropfen des Öls in wenig Dioxan löst und mit etwas festem gepulverten Maleinsäureanhydrid versetzt, erwärmt sich die Masse nach etwa einer Minute deutlich, und nach kurzer Zeit fallen farblose Nädelchen von *cis*-7-Methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydrophenanthren-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (VI) in guter Ausbeute aus. Nach dem Umkristallisieren aus Dioxan schmelzen sie bei 200—201°, was mit den Literaturangaben übereinstimmt[1,4,5]).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß auf diesem neuen Wege das 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin gut zugänglich geworden ist, wobei die Unsicherheiten und Schwierigkeiten der bisherigen Darstellungsweisen wegfallen.

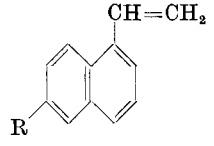
Im Rahmen unserer Arbeiten war beabsichtigt, nicht nur mit dem 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin (II) Dien-Synthesen durchzuführen, sondern auch mit dem leichter zugänglichen 6-Methoxy-1-vinyl-naphthalin (IX). Dieses Dien stellt man nach A. Cohen und F. L. Warren[9]) durch Dehydratisierung des β-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthylalkohols her, und ist durch E. Buchta und Mitarbeiter[7]) leicht zugänglich geworden. Wir wünschten IX aber auf noch einfachere Weise zu erhalten, wobei wir an die Arbeiten von Ng. Ph. Buu-Hoi und J. Lecocq[10]) anknüpfen wollten. Diese Autoren beschrieben die Seitenkettenbromierung von Alkyl-naphthalinen mit N-Bromsuccinimid. Aus 1-Methyl-naphthalin erhielten sie in guter Ausbeute 1-Brommethyl-naphthalin, während bei der Bromierung des 1-Äthyl-naphthalins (VII) sofort

[9]) Nature [London] **136**, 869 (1935); J. chem. Soc. [London] **1937**, 1315.
[10]) J. chem. Soc. [London] **1946**, 830.

Bromwasserstoff abgespalten wurde unter Entstehung des 1-Vinyl-naphthalins (VIII):



VII R = H
III R = CH_3O



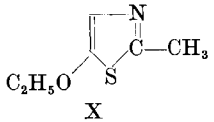
VIII R = H
IX R = CH_3O

Es lag nahe, das von uns synthetisierte 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III) ebenfalls mit N-Bromsuccinimid zu bromieren, um auf analoge Weise zum 6-Methoxy-1-vinyl-naphthalin (IX) zu gelangen. Unter Zusatz von Benzoylperoxyd, welches die Seitenkettenbromierung fördert, führten wir die Bromierung mit N-Bromsuccinimid durch und erhielten eine farblose kristalline Verbindung, die nach dem Umkristallisieren bei 89—90° schmolz und demnach nicht identisch mit dem gewünschten 6-Methoxy-1-vinyl-naphthalin (IX) (Schmp. 41—42°[9])) war. Eine freiwillige HBr-Abspaltung hatte demnach nicht stattgefunden. Die Halogenbestimmung nach Carius ergab, daß ein Bromatom in das Molekül eingetreten war; falls Seitenkettenbromierung stattgefunden hatte, müßte sich leicht Bromwasserstoff abspalten lassen. Zehnstündiges Kochen mit alkoholischer Kalilauge lieferte lediglich Ausgangsmaterial zurück. Auch mehrstündiges Erhitzen mit Dimethylanilin erzwang keine Bromwasserstoffabspaltung. Aus diesem Grunde war zu vermuten, daß eine Bromierung im Naphthalinkern stattgefunden hatte. Daraufhin unterwarfen wir III der direkten Bromierung mit Brom, welches bei Zimmertemperatur unter HBr-Entwicklung mit großer Leichtigkeit aufgenommen wurde; nach Zugabe der berechneten Menge Brom kam die Reaktion zum Stillstand. Der erhaltene Körper schmolz bei 89° und war nach Mischschmp. und Verbrennungswerten identisch mit der Verbindung der N-Bromsuccinimid-Bromierung.

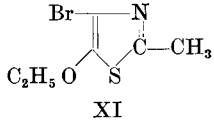
Um die experimentellen Befunde bei Reaktionen mit N-Bromsuccinimid zu deuten, muß man die zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen näher betrachten. Während man geneigt ist, die Bromierung in Allylstellung und die Seitenkettenbromierung als einen Radikalmechanismus zu betrachten[11]), bevorzugt man für die Deutung der Kernbromierungen einen Ionenmechanismus. Bei letzterem reagiert ein „positives" Bromatom wegen der größeren Elektronenaffinität des Stickstoffs. Man kann demnach den Eintritt

[11]) G. F. Bloomfield, J. chem. Soc. [London] **1944**, 114; Th. D. Waugh, N-Bromosuccinimide, Its Reactions and Uses, Arapahoe Chemicals, Inc. 1951.

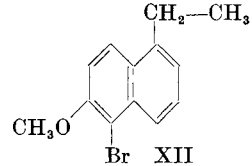
des Broms in den zu bromierenden Kern als eine kationische Substitution auffassen. Falls diese Annahme stimmen soll, müßten sich Kernbromierungen mit N-Bromsuccinimid den gleichen Substitutionsregelmäßigkeiten unterwerfen wie die allgemeinen Substitutionen beim Benzol, Naphthalin, und anderen aromatischen Systemen. Derartige Überlegungen werden in der Literatur nicht ausdrücklich erwähnt, folgen aber aus einer Anzahl experimenteller Befunde. So erhielt z. B. Ng. Ph. Buu-Hoi[12]) mit N-Bromsuccinimid aus Anisol das p-Bromanisol und aus dem 2-Methoxy-naphthalin (Nerolin) das 2-Methoxy-1-brom-naphthalin. D. S. Tarbell, H. P. Hirschler und R. B. Carlin[13]) erhielten aus 5-Äthoxy-2-methyl-thiazol (X) trotz Zugabe von Benzoylperoxyd, welches die Seitenkettenbromierung fördert, ausschließlich das Kernsubstitutionsprodukt XI.



X

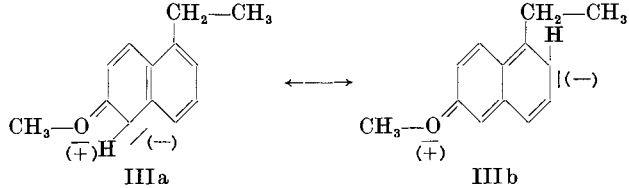


XI



XII

Die gleiche kernbromierte Verbindung XI erhielten diese Autoren bei der direkten Einwirkung von elementarem Brom auf X. Diese wenigen Beispiele aus einer Fülle ähnlicher Erfahrungen[14]) zeigen, daß man bei Bromierungen mit N-Bromsuccinimid den elektromeren Effekt vorhandener Substituenten nicht außer acht lassen darf. Auf die Bromierung unseres 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalins (III) übertragen heißt das, daß durch den elektromeren Effekt der Methoxylgruppe in 6-Stellung eine kationische Substitution im Naphthalinkern stattgefunden hat an Stelle der radikalischen Seitenkettenbromierung bei der methoxylfreien Verbindung VII. Betrachtet man die mesomeren Grenzformeln von III, dann ergeben sich u. a. folgende Möglichkeiten für den Eintritt eines kationischen Substituenten:



IIIa IIIb

[12]) Liebigs Ann. Chem. **556**, 1 (1944).
[13]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 3138 (1950).
[14]) S. auch E. Buchta und H. Weidinger, Liebigs Ann. Chem. **580**, 83 (1953).

Nach den Erfahrungen der Naphthalinchemie reagieren kationische Substituenten bevorzugt mit der Grenzformel IIIa, d. h. unter Bildung des 5-substituierten Körpers. Der exakte Beweis für den Sitz des eingetretenen Bromatoms wurde von uns nicht erbracht, doch ergibt er sich mit großer Wahrscheinlichkeit aus Analogieschlüssen. Vergleicht man die Arbeiten von R. Royer[15]), Ng. Ph. Buu-Hoi[12]) und W. Knapp[16]), so folgt, daß die 5-Stellung neben der Methoxylgruppe von III der bevorzugte Eintrittsort des Broms ist (XII).

Beschreibung der Versuche

6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III) aus I

In ein kleines Claisenkölbchen bringt man 0,5 g gepulvertes reines Kaliumhydroxyd, füllt die Apparatur mit Stickstoff und gibt 1,0 g des Alkohols I dazu. Beim langsamen Erwärmen im Ölbad bei 1,2 mm tritt zuerst starkes Schäumen auf, dann destilliert bei 130—137°/1,2 eine farblose ölige Flüssigkeit über. Durch nochmalige Destillation erhält man 0,49 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 133—134°/1,0—1,2. Die Substanz konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Pikrat. Man versetzt das obige Destillat mit etwa der gleichen Menge Pikrinsäure und 1 ccm Äthanol und erwärmt. Beim Abkühlen der dunkelrot gewordenen Flüssigkeit erstarrt diese zu einem orangeroten Kristallbrei. Nach dem Abnutschen löst man in der Hitze in 1 ccm Äthanol und läßt erkalten; es scheiden sich schöne orangerote Kriställchen ab, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus wenig Äthanol bei 92° schmelzen. Mischschmp. mit dem Pikrat des synthetisch hergestellten 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalins 92°.

$C_{19}H_{17}O_8N_3$ (415,3) Ber. N 10,12 Gef. N 9,91, 9,71

6-Methoxy-1-äthyl-3,4-dihydro-naphthalin (IV)

Aus 5 g Magnesium, 22 g Äthylbromid und 100 ccm Äther wird eine Grignardlösung bereitet. Zu der vom Magnesium abdekantierten Grignardlösung läßt man in der Kälte unter Rühren 17,6 g 6-Methoxy-tetralon-(1) in 250 ccm abs. Äther fließen, wobei der Äther zum Sieden kommt. Anschließend erhitzt man noch 1 Stunde unter Rühren am Rückflußkühler. Nach Zersetzung mit Eis und verd. Schwefelsäure äthert man die wäßrige Schicht mehrmals nach, destilliert den Äther ab und destilliert den Rückstand i. V. Sdp. 151—157°/10. Leichtbewegliche, farblose und geruchlose Flüssigkeit; Ausbeute 15,5 g (82% d. Th.).

$C_{13}H_{16}O$ (188,3) Ber. C 82,93 H 8,57
Gef. » 82,76, 83,08 » 8,45, 8,88

6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III)

9,41 g der Substanz IV werden in einem Schliffreagenzglas mit aufgesetztem Steigrohr mit 1,6 g gepulvertem Stangenschwefel versetzt und im Ölbad auf 180° erhitzt. Nachdem die ersten Anzeichen einer H_2S-Entwicklung zu bemerken

[15]) Ann. Chimie I, 395 (1946).
[16]) Mh. Chem. **67**, 332 (1936).

sind, steigert man die Temperatur auf 190°, wobei aus der klar zusammengeschmolzenen Flüssigkeit H_2S zügig entweicht. Die Temperatur wird dann langsam auf 200—210° gesteigert und 1 Stunde weitererhitzt. Nachdem die H_2S-Entwicklung aufgehört hat, läßt man abkühlen, nimmt die ölige Schmelze in Benzol auf, kocht mit Tierkohle und dampft nach dem Filtrieren das Benzol ab. Bei der Destillation des verbliebenen Rückstandes geht bei 123—124°/0,8 eine farblose und geruchlose Substanz über, die in der Vorlage schnell kristallin erstarrt. Die erhaltene Kristallmasse wird in Methanol gelöst, mit etwas Tierkohle gekocht, filtriert und zum kalten Filtrat tropfenweise Wasser zugesetzt, wobei die Verbindung in großen farblosen Nadeln kristallisiert. Nach dem Absaugen, zweimaligem Waschen mit Methanol/Wasser und Trocknen bei 34°/14 hat die Verbindung den Schmp. 56°. Ausbeute 6,1 g (66% d. Th.).

Zur weiteren Reinigung kann man die obige Behandlung wiederholen; besser ist es, wenn man 1 g Substanz in 25 ccm Petroläther/Benzol (3:1) löst und über eine Aluminiumoxydsäule (10 × 0,8 cm) filtriert. Beim Abdampfen des Lösungsmittels bleibt das 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin in schneeweißen Kristalldrusen zurück. Man löst in wenig Methanol und bringt durch tropfenweisen Zusatz von Wasser in der Kälte die Verbindung wieder zur Kristallisation. Die großen weißen Nadeln haben jetzt den Schmp. 57,5°.

$C_{13}H_{14}O$ (186,2)	Ber.	C 83,83	H 7,58
	Gef.	» 83,75	» 7,65

Pikrat. 820 mg III werden in 4—5 ccm Äthanol gelöst und in der Hitze mit einer heißgesättigten Lösung von 1,01 g Pikrinsäure in Äthanol versetzt. Nach wenigen Augenblicken kristallisiert das orangerote Pikrat in langen verfilzten Nadeln aus. Ausbeute 1,6 g. Man kristallisiert aus 96-proc. Äthanol um. Schmp. 90°.

$C_{19}H_{17}O_8N_3$ (415,3) Ber. N 10,12 Gef. N 9,82

β-*[6-Methoxy-3,4-dihydro-naphthyl-(1)]*-bromid (V)

In einem Dreihals-Schliffkolben mit Tropftrichter, Thermometer und Rührer werden 17,0 g des Alkohols I in 50 ccm abs. CCl_4 gelöst; unter Rühren läßt man bei —5° die Lösung von 8,0 g Phosphortribromid in 30 ccm CCl_4 innerhalb einer Stunde zutropfen. Dabei färbt sich die Reaktionsmasse dunkelgrün. Anschließend rührt man noch 4 Stunden bei —5° und zuletzt noch 20 Min. bei 5—10°. Die grüne Reaktionslösung gießt man dann auf Eis und nimmt in viel Äther auf. Den Kolben spült man mit wenig Aceton aus und vereinigt mit der ätherischen Lösung. Die organische Schicht wäscht man zweimal mit Natriumbicarbonatlösung und einmal mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel i. V. bei 25—30° ab. Es hinterbleiben 20 g eines gelben Öles.

Reaktionen: Mit alkoholischer Silbernitratlösung fällt AgBr aus. Beim längeren Erwärmen zersetzt sich das Öl unter HBr-Abspaltung zu einem dunkelgrünen Teer.

Die Verbindung muß möglichst bald weiterverarbeitet werden.

6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin (II)

13,3 g des frisch hergestellten Bromids bringt man sofort nach seiner Darstellung in einen kleinen Schliffkolben, fügt 100 mg Pyrogallol zu und übergießt das Ganze mit der Lösung von 10,0 g Kaliumhydroxyd in 40 ccm abs. Äthanol. Durch den aufgesetzten Rückflußkühler führt man ein Glasrohr, durch welches man langsam Stickstoff durch die Reaktionslösung leitet, während man 3 Stunden unter Rückfluß schwach kocht. Dabei scheidet sich Kaliumbromid ab. Nach der Beendigung des Erhitzens gießt man die erkaltete braune Lösung in einen

Scheidetrichter, in dem sich Eis und Äther befinden, trennt die wäßrige Phase ab, wäscht die ätherische Lösung zweimal mit verd. Natronlauge, dreimal mit Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Das Abdestillieren des Äthers geschieht mit einem Siedestab i. V. bei einer Temperatur nicht über 30°. Man erhält 8,0 g dunkelbraunes Öl (86% d. Th.), das nicht destilliert, sondern im Rohzustand zur Dien-Synthese verwendet wurde.

0,5 g des obigen Öles werden in 2—3 ccm Dioxan gelöst und mit 0,4 g frisch sublimiertem Maleinsäureanhydrid versetzt. Nach etwa einer Minute löst sich das Maleinsäureanhydrid und gleichzeitig tritt eine deutliche Temperaturerhöhung auf. Kurz danach beginnen sich feine Kristallnadeln abzuscheiden, bis schließlich der ganze Reagenzglasinhalt erstarrt ist. Man nutscht ab und kristallisiert die bereits ziemlich reinen seidigen Kriställchen zweimal aus Dioxan um. Schmp. 200—201° (nach K. Wunderlich[5]) 200°).

$C_{17}H_{16}O_4$ (284,3)	Ber.	C 71,82	H 5,67
	Gef.	» 72,13	» 5,77

Bromierung von 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III)

a) *Mit N-Bromsuccinimid.* In einem 250 ccm Schliffkolben übergießt man 8,91 g feingepulvertes N-Bromsuccinimid mit 60 ccm trockenem CCl_4, gibt 9,32 g 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III) dazu und außerdem 60 mg Benzoylperoxyd. Unter Feuchtigkeitsausschluß kocht man dann eine Stunde unter Rückfluß. Nach dem Erkalten nutscht man das gebildete Succinimid ab und entfernt das Lösungsmittel i. V. Es hinterbleibt ein öliger Rückstand, der nach kurzer Zeit erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 5,7 g (43% d. Th.) schwach gefärbte Kristalle.

Zur Analyse wurde nochmals aus viel Äthanol und anschließend aus Ligroin (Sdp. 150°) umkristallisiert. Schmp. 89—90°. Die Verbindung ist löslich in Benzol, Chloroform, Dioxan und Butylacetat; schwer löslich in Petroläther, Ligroin und kaltem Äthanol.

$C_{13}H_{13}OBr$ (265,2)	Ber.	C 58,86	H 4,94	Br 30,14
	Gef.	» 58,75, 59,10	» 5,43, 5,03	» 30,35

b) *Mit Brom.* In einem Dreihalskolben löst man 2,23 g 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (III) in 15 ccm CCl_4 auf und läßt dazu die Lösung von 2,0 g Brom in 20 ccm CCl_4 langsam tropfen. Das Brom wird in der Kälte fast augenblicklich verbraucht und es entweicht HBr. Nach Aufnahme der berechneten Menge Brom kommt die Reaktion sofort zum Stillstand. Dann dampft man i. V. ein, gibt zum Rückstand 30 ccm Benzol und vertreibt dieses i. V.; es hinterbleibt eine ölige Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit zu einer farblosen kristallinen Masse erstarrt. Diese wird aus 25 ccm Äthanol umkristallisiert. 2,60 g (82% d. Th.) farblose Schuppen, die bei 88—89° schmelzen.

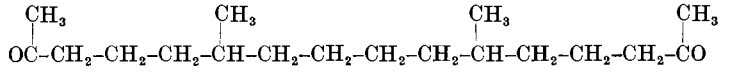
Zur Analyse wurde noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Mischschmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung 88—89°.

$C_{13}H_{13}OBr$ (265,2)	Ber.	C 58,86	H 4,94
	Gef.	» 58,55	» 4,94

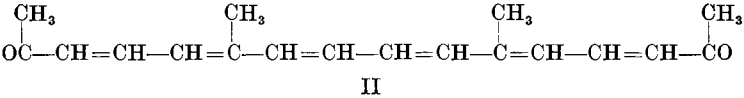
3,8-Dimethyl-sebacinsäure und 3,6-Dimethyl-korksäure

Von *Emil Buchta* und *Karl Burger*

6,11-Dimethyl-hexadecan-dion-(2,15) (I) wurde von P. Karrer und Mitarb.[1]) im Jahre 1932 durch Abbau aus dem Perhydrocrocetin gewonnen. Zwei Jahre später haben P. Karrer und J. Lee[2]) eine Synthese von I beschrieben, die über etwa zehn Stufen verläuft. Der Aufbau gewisser Perhydrocarotinoide bzw. Carotinoide sollte möglich sein, wenn I und die entsprechende ungesättigte Verbindung II auf einfache Weise in guter Ausbeute zugänglich gemacht würden.



I



II

Im Hinblick auf eine Synthese dieser beiden Diketone haben wir uns deshalb mit der Umsetzung von Octandion-(2,7) (III) mit Bromessigester und Zink nach Reformatzky befaßt. Bei der Durchführung der Reaktion erhielten wir in guter Ausbeute 3,8-Dimethyl-3,8-dioxy-sebacinsäure-diäthylester (IV), der auf dem Wege V, VI, VII in 3,8-Dimethyl-sebacinsäure (VIII) übergeführt wurde.

VIII ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Aus diesem Grund führten wir die gleiche Reaktionsfolge, ausgehend vom Acetonylaceton, durch, um über die analogen Zwischenprodukte die bereits beschriebene 3,6-Dimethyl-korksäure (IX) zu erhalten[3, 4]).

IX schmilzt nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 93—96°, nach zweimaligem Umkristallisieren bei 96—98°[5]). Von der Säure gibt es Racemat und meso-Form. St. Ställberg-Stenhagen[4]) gibt für die auf anderem Weg gewonnene meso-Form der Säure den Schmp. 107,5—108,5°, für das Racemat 78° (d-Form: 84—84,3°)an; nach K. Ziegler[3]) besitzt die Säure den Schmp. 86—88°.

[1]) P. Karrer, F. Benz, R. Morf, H. Raudnitz, M. Stoll und T. Takahashi, Helv. chim. Acta **15**, 1218 (1932); Helv. chim. Acta **15**, 1399 (1932).

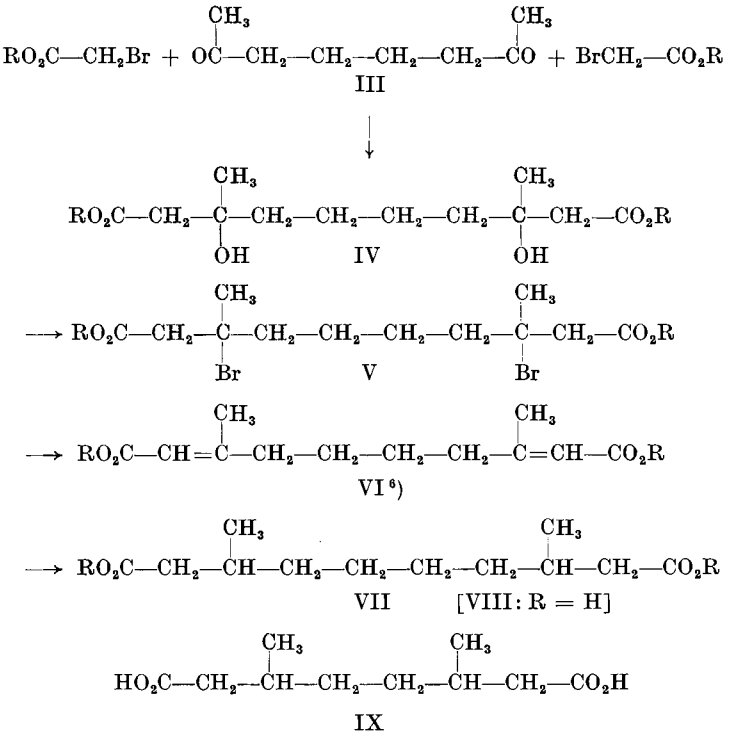
[2]) Helv. chim. Acta **17**, 543 (1934).

[3]) K. Ziegler, Chem. Zbl. **1938**, I, 3275.

[4]) C. A. **1950**, 7761f.

[5]) Kristallisiert man aus Wasser um, so wird das Racemat in den Mutterlaugen angereichert, während sich der Schmp. des Kristallisats immer mehr dem Schmp. der meso-Form nähert. Eine aus den Mutterlaugen gewonnene Probe schmolz bei 87—90°.

Auf Grund ihrer Eigenschaften ist die von uns isolierte Säure IX mit der in der Literatur beschriebenen 3,6-Dimethyl-korksäure[3, 4]) identisch und bestätigt so den normalen Ablauf der Reformatzky-Reaktion. Darüber hinaus sichert der analoge Verlauf der Reak-



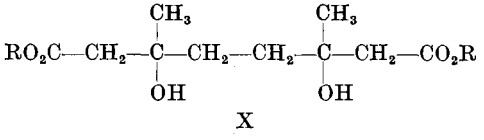
tionen in der Octandion-(2,7)- und Acetonylaceton-reihe die Struktur unserer Verbindungen IV bis VIII.

VI und der Dien-ester aus Acetonylaceton wurden der Reduktion mit $LiAlH_4$ unterworfen. Es gelang nicht, die erhaltenen ungesättigten Diole nach Oppenauer unter gleichzeitiger Kondensation der intermediär entstandenen Aldehyde mit Aceton zu oxydieren.

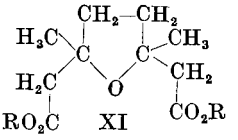
Die Wasserabspaltung aus X versuchten wir auch direkt mit Hilfe von $POCl_3$ bzw. P_2O_5 durchzuführen. In beiden Fällen

[6]) Die Lage der beiden Doppelbindungen wurde von uns nicht bestimmt. Die Formulierung als 3,8-Dimethyl-decadien-(2,8)-disäure-(1,10)-diäthylester (VI) ist willkürlich angenommen. Außer dieser Formulierung sind noch weitere Schreibweisen mit anderer Lage der Doppelbindungen möglich; außerdem können cis-trans-Isomere vorliegen.

erhielten wir eine Flüssigkeit, deren Analysenwerte zeigten, daß nur ein Mol Wasser abgespalten wurde. Da diese Verbindung aber tiefer siedet als die di-dehydratisierte und weil sich aus 1,4-Dioxyverbindungen beim Behandeln mit wasserabspaltenden Mitteln leicht Tetrahydrofuran-Derivate bilden, nehmen wir für erstere die Struktur XI an.



X

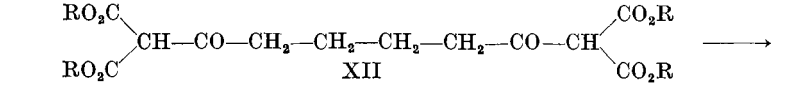


XI

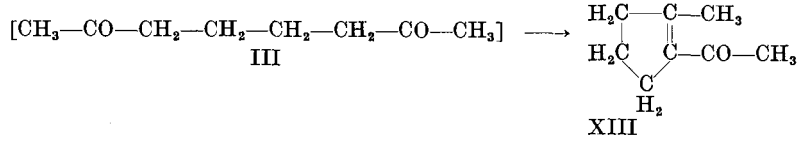
Eine Bestätigung dieser Auffassung ist die Tatsache, daß Verbindung IV bei der Wasserabspaltung mit $POCl_3$ die gleiche Substanz VI liefert, die auch über das Dibromid V durch Bromwasserstoffabspaltung erhalten wird.

Zur Darstellung des Octandions-(2,7) (III) gingen wir von Lävulinsäure aus und unterwarfen diese der Kolbeschen Elektro-Synthese. Da wir das 220-Volt-Gleichstromnetz als Stromquelle verwenden wollten, war es nicht zweckmäßig, nach der von H. Hofer[7]) und neuerdings von S. Shimizu[8]) beschriebenen Methode zu arbeiten. Wir verwendeten als Lösungsmittel Methanol und erhielten in 21,5—26,5-proc. Ausbeute Octandion-(2,7) (III).

Ein Versuch, Octandion-(2,7) ausgehend von Adipylchlorid und Natriummalonester über Octandion-(2,7)-1,1,8,8-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XII)[9]) zu gewinnen, hatte keinen Erfolg, weil bei der Verseifung und Decarboxylierung im sauren Medium Ringschluß unter Bildung von 1-Methyl-2-acetyl-cyclopenten-(1) (XIII) erfolgt, das als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert wurde.



XII



III XIII

[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 650 (1900).

[8]) C. A. **1950**, 8868i.

[9]) XII wurde von J. Scheiber [Ber. dtsch. chem. Ges. **42**,1323 (1909)] zuerst dargestellt; vgl. auch W. Borsche† und U. Wannagat, Ber. dtsch. chem. Ges. **85**, 193 (1952).

Beschreibung der Versuche

3,8-Dimethyl-3,8-dioxy-sebacinsäure-diäthylester (IV)

In einen 500-ccm-Schliffkolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Chlorcalciumrohr bringt man etwas Jod und darauf 20 g Zink (0,3 Mol). Dann läßt man die Hälfte einer Mischung von 14,2 g Octandion-(2,7) (0,1 Mol), 40 g Bromessigsäure-äthylester (0,24 Mol), 80 ccm abs. Benzol und 20 ccm abs. Toluol zufließen und erhitzt auf dem Wasserbad zum Sieden, wobei unter Eintrübung die Reaktion bald einsetzt. Man nimmt dann vom Wasserbad und tropft innerhalb 10 Min. die restliche Lösung ein. Nach 30 Min. läßt die Reaktion nach und man erhitzt dann noch eine halbe Stunde zum Sieden. Nach Abkühlen gießt man vom Restzink (5 g) ab, zersetzt mit 5-proc. Schwefelsäure und arbeitet wie üblich auf. Im Hochvakuum gehen 20,4 g eines schwach gefärbten, schwer beweglichen Öls vom Sdp. 166—168°/0,1 über. Die Flüssigkeit färbt sich beim Stehen allmählich grün und schließlich braunrot. Ein- bis zweimalige Redestillation läßt die Verbindung als farbloses Öl anfallen. Ausbeute 64% d. Th.

$C_{16}H_{30}O_6$ (318,4)	Ber.	C 60,35	H 9,50
	Gef.	» 60,76	» 9,55

3,8-Dimethyl-3,8-dibrom-sebacinsäure-diäthylester (V). 26 g von IV in 80 ccm abs. Benzol kühlt man in einem Eisbad und läßt dann unter Umschütteln 34 g PBr_3 in 80 ccm abs. Benzol langsam zutropfen. Man läßt dann einen Tag bei Raumtemperatur stehen und wäscht die mit Benzol verdünnte Lösung mehrmals mit Wasser aus. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. erhält man 31,5 g hellbraunes, schwach rauchendes Öl, das für die weitere Umsetzung direkt verwendet wird. V spaltet beim Erhitzen Bromwasserstoff ab.

3,8-Dimethyl-decadien-disäure-diäthylester (VI)[6]

a) Aus dem Di-bromester V. 31,5 g rohe Dibromverbindung V werden mit 100 g Collidin unter Stickstoff eine Stunde auf 145—155° erhitzt. Nach dieser Zeit ist durch das ausgeschiedene Collidin-hydrobromid der Kolbeninhalt fest geworden. Man nimmt dann in abs. Äther auf, filtriert vom Collidinhydrobromid ab, wäscht dieses mit Äther aus und saugt aus den vereinigten Ätherextrakten den Äther ab. Dann destilliert man i. V. noch wenige ccm Collidin ab und hält dann, wieder bei normalem Druck, noch etwa eine Stunde bei 145—155° (unter Stickstoff). Nach Abkühlen nimmt man in Äther auf, saugt vom Collidin-hydrobromid ab, wäscht dieses mit Äther aus und entfernt dann mit 5-proc. Salzsäure das Collidin aus der ätherischen Lösung. Reagiert der wäßrige Durchlauf sauer, so wäscht man mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel, zuletzt i. V. ab. Bei der Hochvakuumdestillation erhält man 16,7 g schwach gelblich gefärbtes Öl vom Sdp. 144—150°/0,1 (72,5% d. Th.); bezogen auf Di-oxyester IV.

$C_{16}H_{26}O_4$ (282,4)	Ber.	C 68,05	H 9,28
	Gef.	» 68,45	» 9,34

b) Aus dem Di-oxyester IV mit $POCl_3$. 4,5 g Di-oxyester IV (0,014 Mol) werden mit 4,5 g $POCl_3$ (0,030 Mol) in 15 ccm abs. Benzol vier Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Man verdünnt dann mit Benzol, wäscht mehrmals mit Wasser und dampft nach Trocknen mit Natriumsulfat das Lösungsmittel i. V. ab. Bei der Hochvakuumdestillation erhält man 1,4 g schwach gelblich gefärbtes Öl vom Sdp. 138—140°/0,12. Ausbeute 35% d. Th.

	Gef.	C 67,74	H 9,32

3,8-Dimethyl-sebacinsäure-diäthylester (VII)

3,1 g von VI löst man in 18 ccm Methanol, fügt 250 mg 5-proc. Pd-Kohle zu und hydriert. Bei 23° werden im Laufe dreier Tage (dreimalige Neuzugabe von Katalysator) insgesamt 580 ccm Wasserstoff (red.) aufgenommen, ber. 490 ccm. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Absaugen des Methanols i. V. erhält man bei der Hochvakuumdestillation 2,4 g farbloses Öl vom Sdp. 132°/0,15. Ausbeute 77% d. Th.

$C_{16}H_{30}O_4$ (286,4)	Ber. C 67,09	H 10,56
	Gef. » 67,38	» 10,60

3,8-Dimethyl-sebacinsäure (VIII)

1,3 g des Esters VII werden mit 1 g KOH in 10 ccm Alkohol zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man saugt dann das Äthanol i. V. ab und löst den festen Rückstand in 25 ccm Wasser. Die filtrierte Lösung versetzt man tropfenweise mit konz. Salzsäure, wobei sich die rohe Säure abscheidet. Nach Trockensaugen erhält man 1,1 g VIII vom Schmp. 45—57°.

Man löst die Gesamtmenge in etwa 180 ccm Wasser, kocht kurze Zeit mit Tierkohle, filtriert und stellt zur Kristallisation auf. Nach Absaugen und Trocknen i. V. schmilzt die Säure bei 73—81°. Nochmaliges Umkristallisieren ändert den Schmp. nicht: 74—82°.

$C_{12}H_{22}O_4$ (230,3)	Ber. C 62,58	H 9,63
	Gef. » 62,69	» 9,61

3,6-Dimethyl-3,6-dioxy-korksäure-diäthylester (X)

In einen 750-ccm-Kolben bringt man einige Körnchen Jod und darauf 46 g Zink. Man läßt dann etwa 75 ccm einer Mischung von 36 g Acetonylaceton, 100 g Bromessigsäure-äthylester, 100 ccm abs. Benzol und 80 ccm abs. Toluol[10]) zufließen und erhitzt auf dem siedenden Wasserbad, bis die Reaktion einsetzt. Man nimmt dann vom Wasserbad und tropft den Rest obiger Mischung so zu, daß die Flüssigkeit immer gut siedet; dies erfordert 25—30 Min. Während der Reaktion färbt sich der Kolbeninhalt eigelb. Ist alles eingetropft, so erhitzt man noch eine halbe Stunde weiter.

Man zersetzt nach dem Abkühlen mit 5-proc. Schwefelsäure und destilliert nach dem Abdampfen der Lösungsmittel i. V. im Hochvakuum und erhält 35—36 g dickflüssiges, dunkelrotes Öl vom Sdp. 155—158°/0,15 (48—50% d. Th.).

Zur Verbrennung wird die Verbindung zweimal redestilliert und stellt dann ein farbloses Öl vom Sdp. 142—143°/0,05 dar.

$C_{14}H_{26}O_6$ (290,4)	Ber. C 57,91	H 9,03
	Gef. » 58,00	» 9,06

3,6-Dimethyl-3,6-dibrom-korksäure-diäthylester. 35 g von X in 120 ccm abs. Benzol kühlt man in Eiswasser und läßt dann innerhalb 30 Min. eine Lösung von 50 g PBr_3 in 120 ccm abs. Benzol zutropfen. Unter gelegentlichem Umschütteln läßt man bei Raumtemperatur etwa 20 Stunden stehen, setzt noch etwas Benzol zu und zersetzt mit Wasser. Das Lösungsmittel wurde i. V. abgedampft. Man erhält so 36 g braun gefärbtes, schwach rauchendes Öl, das für die weitere Umsetzung verwendet wird.

3,6-Dimethyl-octadien-disäure-diäthylester. 36 g des rohen Dibromesters versetzt man mit 75 g Dimethylanilin und erwärmt im Ölbad 3 Stunden auf 140 bis 160°, während man einen Strom trockenen Stickstoffs durchleitet. Man kühlt

[10]) Als Lösungsmittel für die Reformatzky-Reaktion sind Benzol oder Benzol/Toluol im Verhältnis 1:1 gleich gut geeignet. Nimmt man Benzol/Tetrahydrofuran im Verhältnis 3:2, so hat man wohl den Vorteil, daß die Lösung während der Reaktion klar bleibt, doch sinken hier die Ausbeuten etwa um ein Drittel ab.

dann ab, nimmt in Äther auf und schüttelt die Base mit 5-proc. Salzsäure aus. Bei der Hochvakuumdestillation erhielt man 20,6 g schwach gelblich gefärbtes Öl vom Sdp. 120,5—125,5°/0,08—0,1. Ausbeute 67% d. Th. (bezogen auf X).

$C_{14}H_{22}O_4$ (254,3)	Ber.	C 66,11	H 8,72
	Gef.	» 65,35	» 8,65

3,6-Dimethyl-korksäure-diäthylester. 4 g des Dien-esters werden in 20 ccm abs. Methanol gelöst und unter Zugabe von etwa 300 mg 5-proc. Pd-Kohle hydriert. Bei 23° werden innerhalb dreier Tage (bei zweimaliger Neuzugabe von Katalysator) insgesamt 825 ccm H_2 (red.) statt 706 ccm aufgenommen. Man erhielt 3,3 g farbloses Öl vom Sdp. 108—109,5°/0,08. Ausbeute 78% d. Th. Redistallation: 105—106°/0,06.

$C_{14}H_{26}O_4$ (258,4)	Ber.	C 65,08	H 10,14
	Gef.	» 64,75	» 10,03

3,6-Dimethyl-korksäure (IX)

1,3 g des Esters werden mit 1 g KOH in 10 ccm abs. Alkohol zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann dampft man den Alkohol i. V. weg und nimmt in 25 ccm Wasser auf. Nach Filtrieren versetzt man tropfenweise mit konz. Salzsäure, wobei sich die Säure als weißes Pulver abscheidet. Man stellt kurze Zeit in ein Eisbad und saugt dann trocken. 870 mg rohe Säure vom Schmp. 62—77° (88% d. Th.).

Nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser (30 ccm) und Trocknen i. V. schmilzt die schön nadelförmig kristallisierte Säure bei 93—96°. Nach zweimaligem Umkristallisieren liegt der Schmp. bei 96—98°.

$C_{10}H_{18}O_4$ (202,2)	Ber.	C 59,38	H 8,97
	Gef.	» 59,56	» 9,03

Reduktion von 3,6-Dimethyl-octadien-disäure-diäthylester und von VI mit $LiAlH_4$

In einen 500-ccm-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter, Innenthermometer, Rührer und $CaCl_2$-Rohr bringt man 4,7 g $LiAlH_4$ (0,125 Mol) und 300 ccm abs. Äther. Man kühlt dann in Eis/Kochsalzmischung auf etwa —5° und läßt eine Lösung von 21,7 g Dien-diester in 75 ccm abs. Äther so zutropfen, daß die Temperatur nicht über —2° steigt. Dies dauert 30 Min. Man rührt anschließend noch $1^1/_2$ Stunden bei 0° im Eisbad. Dann kühlt man wieder mit Eis/Kochsalz und läßt 4 ccm Essigsäure-äthylester in 20 ccm abs. Äther zutropfen; hierauf fügt man noch 20 ccm Wasser zu und schließlich 5-proc. Schwefelsäure. Man trennt den Äther ab, fügt zur wäßrigen Schicht erneut Schwefelsäure und äthert wieder aus. Dies wiederholt man noch einmal. Man erhält 9,3 g Dimethyl-octadien-diol als farbloses, zähes Öl vom Sdp. 137—141°/0,12 (64% d. Th.).

$C_{10}H_{18}O_2$ (170,2)	Ber.	C 70,54	H 10,66
	Gef.	» 69,64	» 10,77

Bei der Reduktion von VI mit $LiAlH_4$ arbeiteten wir genau wie oben und erhielten aus 16,7 g VI 11,5 g rohes 3,8-Dimethyl-decadien-diol-(1,10). Diese Verbindung geht bei 200°/0,1 noch nicht über.

2,5-Dimethyl-2,5-dicarbäthoxymethyl-tetrahydrofuran (XI)

a) Mit $POCl_3$. 5 g Di-oxyester X erhitzt man mit 5,5 g $POCl_3$ in 15 ccm abs. Benzol vier Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Man setzt dann noch Benzol zu und wäscht die benzolische Lösung mit Bicarbonatlösung und Wasser. Bei der Destillation wurden 1,8 g einer farblosen, leicht beweglichen Flüssigkeit vom Sdp. 109—111°/0,1 (41% d. Th.) gewonnen.

$C_{14}H_{24}O_5$ (272,3)	Ber.	C 61,74	H 8,88
	Gef.	» 62,36	» 8,72

b) Mit P_2O_5. 4 g X werden mit 4,4 g P_2O_5 in 12 ccm abs. Benzol drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie oben auf und erhält 1,5 g vom Sdp. 103—106°/0,05 (43% d. Th.). Gef. C 62,26 H 9,03

Octandion-(2,7) (III)

In einem Jenenser Becherglas ohne Ausguß sind mit Hilfe eines Korkes Rührwerk, Kühlschlange (Glas), Thermometer, Platinelektroden (Elektrodenabstand 1—2 mm), Tropftrichter und Rückflußkühler befestigt. Die Zelle wird von außen mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt.

Als Stromquelle wird das 220-Volt-Gleichstromnetz verwendet (Vorschaltwiderstand: 60 Ohm, 6 Amp.).

Man löst in 135 ccm Methanol 400 mg Natrium, vermischt mit 100 g Lävulinsäure und bringt den Elektrolyten durch den Tropftricher in die vorbereitete Elektrolysierzelle. Mit Hilfe des Vorwiderstandes regelt man, nach Anbringen der Innen- und Außenkühlung und Anstellen des Rührwerks die Stromstärke auf 2—3 Amp. ein; an den Elektroden hat man dann eine Spannung von 80—120 Volt anliegen. Die Temperatur beträgt während der Elektrolyse 30—40°.

Reagiert der Elektrolyt alkalisch, so ist alle Lävulinsäure verbraucht und die Elektrolyse wird abgebrochen.

Der Elektrolyt wird der Zelle entnommen, mit etwas Eisessig (1—2 ccm) angesäuert und im Wasserstrahlvakuum vom Methanol befreit. Der Rückstand wird in 250 ccm Äther aufgenommen; das sich abscheidende Natriumacetat wird abfiltriert. Die ätherische Lösung wäscht man mit Schwefelsäure, Wasser, Bicarbonatlösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Man erhält ein dickes, gelbes Öl, das beim Einstellen in Kältemischung erstarrt.

Das rohe Octandion-(2,7) kristallisiert man aus Petroläther um und erhält 13—16 g weiße, blättrige Kristalle vom Schmp. 42—44° (21,5—26,5% d. Th.).

Über die Gewinnung von Octandion-(2,7) siehe auch E. Buchta und H. Weidinger[11]).

Octandion-(2,7)-1,1,8,8-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XII)

6,9 g Natrium werden in Xylol gepulvert; das Xylol wird durch 700 ccm abs. Äther ersetzt. Innerhalb einer Stunde tropft man bei 40° 64 g Malonester in 50 ccm Äther ein. Nachdem man noch 6 Stunden gerührt hat, fügt man bei Raumtemperatur 18,2 g Adipylchlorid in 40 ccm Äther langsam zu und rührt noch zwei Stunden. Der weiße, gallertige Kolbeninhalt wird dabei gelb und wieder leicht beweglich.

Man läßt nun 30 ccm Eisessig zutropfen und fügt endlich 100 ccm Wasser zu. Die ätherische Schicht schüttelt man mit gesättigter Bicarbonatlösung und mit Wasser. Nach Abdampfen des Äthers destillierte man im Hochvakuum bis 150° alle niedrig siedenden Anteile ab. Man erhält XII als rötlich braunes, dickflüssiges Öl, das bei 180° Ölbad/0,05 noch nicht übergeht, sich aber bei höherer Temperatur zersetzt.

1-Methyl-2-acetyl-cyclopenten-(1) (XIII)

14,5 g XII werden mit 25 ccm Eisessig und 100 ccm konz. Salzsäure zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt dann mit Wasser, schüttelt mit Äther aus und entsäuert mit Bicarbonat. Bei der Destillation werden 475 mg einer Fraktion vom Sdp. 77—80°/12 (Literatur: Sdp. 74—80°/13[12])) gewonnen. Ausbeute 11% d. Th.

Zur Charakterisierung wird das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon hergestellt. Nach zweimaligem Unkristallisieren aus Butanol schmilzt es bei 172—174° (Literatur: 174°[8]). $C_{14}H_{16}O_4N_4$ (304,3) Ber. C 55,25 H 5,30 N 18,41
Gef. » 55,38 » 5,45 » 18,32

[11]) Liebigs Ann. Chem. **580**, 113 (1953).

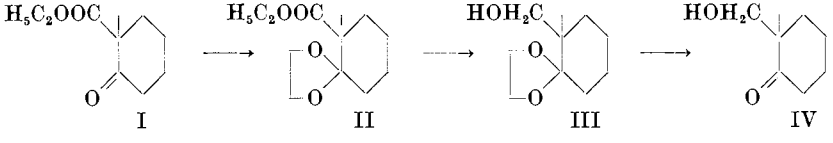
[12]) E. H. Farmer und A. Sundralingam, Chem. Zbl. **1943**, II, 819.

1-Methyl-1-oxymethyl-cyclohexanon-(2) und 1-Methyl-1-oxymethyl-cyclopentanon-(2)

Von *Emil Buchta* und *Gerhard Wolfrum*

(Eingelaufen am 28. Februar 1953)

Die Reduktion von β-Keto-carbonsäureestern mit $LiAlH_4$ führt zu 1,3-Diolen, wie wir in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit[1]) berichten konnten. So gibt z. B. α-Methyl-acetessigester 2-Methyl-butandiol-(1,3). Nachdem in zahlreichen Patentschriften[2]) Verfahren zur Dehydratisierung dieses Diols beschrieben sind, eröffnet der Weg Acetessigester, α-Methyl-acetessigester, 2-Methyl-butandiol-(1,3) eine einfache Synthese des Isoprens. Die Reduktion cyclischer β-Keto-carbonsäureester brachte uns u. a. das 1-Methyl-1-oxymethyl-cyclohexanol-(2) und das 1-Methyl-1-oxymethyl-cyclopentanol-(2). Aus bestimmten Gründen bestand der Wunsch, die Reduktion des 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäureäthylester-(1) (I) und des 1-Methyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäureäthylester-(1) mit $LiAlH_4$ stufenweise ablaufen zu lassen, und wir berichten deshalb in dieser Arbeit über die Umwandlung der Carbäthoxygruppe in die primäre Alkoholgruppe unter Erhaltung der Ketogruppe. Wir erhielten so das 1-Methyl-1-oxymethyl-cyclohexanon-(2) (IV) bzw. das 1-Methyl-1-oxymethyl-cyclopentanon-(2) (VI).



Die Verbindung IV entsteht aus I, indem die Ketogruppe durch Umsetzung mit Äthylenglykol[3]) geschützt, der Ketalester II mit $LiAlH_4$ zum Ketalalkohol III[4]) reduziert und dann mit verdünnter Salzsäure die Ketogruppe wieder freigelegt wurde. Der β-Ketoalkohol IV wurde durch sein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 130,5—131,5° charakterisiert.

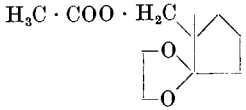
[1]) E. Buchta u. H. Bayer, Liebigs Ann. Chem. **573**, 227 (1951).

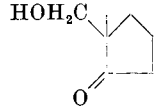
[2]) Zum Beispiel: F. P. 843950, Usines de Melle, Chem. Zbl. **1939**, II, 3882; It. P. 379523, Istituto per lo Studio della Gomma Sintetica und G. Natta, Chem. Zbl. **1942**, II, 2315.

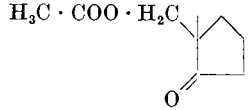
[3]) E. J. Salmi, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1803 (1938); M. Kühn, J. prakt. Chem. **156**, 103 (1940).

[4]) P. L. Julian, E. W. Meyer u. J. Ryden [J. Amer. chem. Soc. **71**, 756 (1949)] stellten am Beispiel der Überführung des Ketals von 16,17-Oxido-5-pregnen-3 β-ol-20-on-acetat in das Ketal des 5-Pregnen-3 β,17α-diol-20-on und später C. S. Marvel und H. W. Hill, jr. [J. Amer. chem. Soc. **73**, 481 (1951)] beim Diäthyl-acetal des 5-Oxy-4-oxymethyl-pentanal-(1) fest, daß Acetalgruppen gegen $LiAlH_4$ beständig sind. Siehe auch W. Swoboda [Mh. Chem. **82**, 388 (1951)].

Die Verbindung VI ist vor kurzem von A. Eschenmoser und A. Frey[5]) auf dem analogen Weg dargestellt worden. Wir können die von den Schweizer Autoren gemachten Angaben bestätigen. Die Freilegung der Ketogruppe wurde von ihnen durch eine Umketalisierung mit Aceton unter dem katalytischen Einfluß von Benzolsulfosäure bewerkstelligt, während wir in der einfachen Hydrolyse


V


VI


VII

des Ketalalkohols mit Wasser/Methanol und einigen Tropfen Salzsäure gleich gute Erfahrungen (80% bzw. 84% Ausbeute an IV bzw. VI) gemacht haben. Auch das β-Ketol VI charakterisierten wir durch sein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 128—128,5°. Die Darstellung der Acetylverbindung V bzw. VII beweist die Anwesenheit einer alkoholischen Hydroxylgruppe. Die β-Ketoalkohole IV und VI sind farblose, geruchlose, leicht ölige Flüssigkeiten, die — unter Luftabschluß aufbewahrt — vollkommen beständig sind.

Wir danken dem Engeren Kuratorium des „Fonds der Chemie" für die Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1-Methyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäureäthylester-(1)-äthylenketal (II)

36,8 g 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäureäthylester-(1) (I) und 15 g Äthylenglykol in 50 ccm abs. Benzol werden unter Zusatz von 30 mg p-Toluolsulfosäure am Wasserabscheider 4 Stunden auf 130—140° (Ölbad) erhitzt. In dieser Zeit scheiden sich 4,6 ccm Wasser ab, das sind 1,0 ccm mehr als berechnet. Nach dem Erkalten wird das Produkt in Äther aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Der Rückstand, der nach Abdampfen des über wasserfreiem Na_2SO_4 getrockneten Äthers zurückbleibt. wird i. V. destilliert. Man erhält etwa 5 g Vorlauf und 41,2 g Ketalester II vom Sdp. 127—130°/10 (90% d. Th.). Ölige Flüssigkeit, schwach mentholartig riechend.

$C_{12}H_{20}O_4$ (228,28)	Ber. C 63,13	H 8,83
	Gef. » 62,91	» 8,71

1-Methyl-1-oxymethyl-cyclohexanon-(2)-äthylenketal (III)

3,8 g $LiAlH_4$ werden in 100 ccm abs. Äther aufgeschlämmt und hierzu unter Rühren eine Lösung von 22,8 g Ketalester II in 100 ccm abs. Äther innerhalb von 2 Stunden zugetropft; es tritt leichte Erwärmung ein. Nach beendigtem Zutropfen wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 20 ccm Wasser, die langsam unter Rühren zugetropft werden, zersetzt. Vom Hydroxydniederschlag wird dann auf der Nutsche abgesaugt und sechsmal mit Äther nachgewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers bleibt ein öliger Rückstand, der

[5]) Helv. chim. Acta **35**, 1660 (1952).

bei der Destillation i. V. 16,8 g einer öligen Flüssigkeit vom Sdp. 134—136°/13 ergibt (90% d. Th.).

$C_{10}H_{18}O_3$ (186,24)	Ber.	C 64,49	H 9,74
	Gef.	» 64,20	» 9,65

1-Methyl-1-oxymethyl-cyclohexanon-(2) (IV)

Eine Lösung von 18,6 g Ketalalkohol III in 40 ccm Methanol und 20 ccm Wasser wird mit 0,5 ccm konz. Salzsäure versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols und Wassers i. V. wird in Äther aufgenommen, mit Bicarbonatlösung ausgeschüttelt und in der üblichen Weise weiterverarbeitet. Ausbeute 11,4 g eines Öls vom Sdp. 111—114°/15 (80,2% d. Th.).

$C_8H_{14}O_2$ (142,19)	Ber.	C 67,57	H 9,93
	Gef.	» 67,60	» 9,89

2,4-Dinitro-phenylhydrazon

Aus Methanol orangebraune Kristalle vom Schmp. 130,5—131,5°. Entsteht auch sehr leicht aus III mit schwefelsaurer Dinitro-phenylhydrazinlösung, die etwas Wasser enthält.

$C_{14}H_{18}O_5N_4$ (322,32)	Ber.	C 52,17	H 5,63	N 17,38
	Gef.	» 52,34	» 5,52	» 17,28

1-Methyl-1-acetoxymethyl-cyclopentanon-(2)-äthylenketal (V)

5 g 1-Methyl-1-oxymethyl-cyclopentanon-(2)-äthylenketal werden in 40 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und zu dieser Lösung 5 g wasserfreies Natriumacetat zugesetzt. Das Gemisch wird $2^1/_2$ Stunden auf dem sied. Wasserbad erwärmt, dann mit 100 ccm Wasser versetzt und einige Zeit stehen gelassen. Die Lösung wird schließlich mit Äther extrahiert, dieser mit Bicarbonatlösung neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Bei der Destillation erhielt man 5,82 g einer würzig riechenden Flüssigkeit vom Sdp. 134—136°/17 (94% d. Th.).

$C_{11}H_{18}O_4$ (214,25)	Ber.	C 61,66	H 8,47
	Gef.	» 61,70	» 8,36

1-Methyl-1-oxymethyl-cyclopentanon-(2) (VI)

6 g 1-Methyl-1-oxymethyl-cyclopentanon-(2)-äthylenketal in 20 ccm Methanol und 6 ccm Wasser werden mit 0,3 ccm konz. Salzsäure versetzt und $1^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Methanol und Wasser i. V. abgesaugt und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Die Destillation ergibt 3,8 g einer öligen Flüssigkeit vom Sdp. 110°/17 (84% d. Th.).

$C_7H_{12}O_2$ (128,17)	Ber.	C 65,59	H 9,44
	Gef.	» 65,84	» 9,62

2,4-Dinitro-phenylhydrazon

Gelbe Nadeln aus Methanol vom Schmp. 128—128,5°.

$C_{13}H_{16}O_5N_4$ (308,29)	Ber.	C 50,64	H 5,23	N 18,18
	Gef.	» 50,23	» 5,21	» 18,18

1-Methyl-1-acetoxymethyl-cyclopentanon-(2) (VII)

4 g Ketoalkohol VI werden in 30 ccm Essigsäureanhydrid gelöst, mit 4 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 2 Stunden auf dem sied. Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten werden 100 ccm Wasser zugefügt und 2 Stunden stehen gelassen. Aufarbeitung analog wie unter Verbindung V. 3,5 g vom Sdp. 120—122°/19 (75% d. Th.).

$C_9H_{14}O_3$ (170,20)	Ber.	C 63,51	H 8,29
	Gef.	» 63,16	» 8,28

Anionische, neutrale und kationische Großringkomplexe des 3-, 4- und 5-wertigen Vanadiums

(Untersuchungen über Haemovanadin, I)*)

Von *Hans-Joachim Bielig* und *Ernst Bayer*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingelaufen am 3. März 1953)

(Mit 7 Figuren im Text)

Inhalt:

Zusammenhänge, Ziel der Untersuchung, Ausgangsmaterial. — Disulfato-aldimino-vanadin(III)-säuren. — Aldimino-Neutralkomplexe des 3- und 4-wertigen Vanadiums. — Kationische Aldimino-Komplexe des 5-wertigen Vanadiums. — Vergleich der Absorptionsspektren. — Redoxpotentiale. — Die Aldimino-vanadinkomplexe als Modellsubstanzen für Komplextyp und Eigenschaften des Haemovanadins. — Beschreibung der Synthesen.

1. Zusammenhänge, Ziel der Untersuchung, Ausgangsmaterial

Nach M. Henze[1], [2]) enthält das Blut der zu den Tunicaten gehörenden Ascidien Vanadium in gelbgrünen Blutzellen, den Vanadocyten. Der vanadiumhaltige Blutfarbstoff von *Phallusia mamillata* Cuvier (Fig. 1) heißt Haemovanadin[3]). Gegenüber dem Vanadiumgehalt des Meerwassers beträgt die Anreicherung des Metalles in den Vanadocyten von Phallusia $1:3\cdot10^6$ [4]). Da Seewasser (Golf von Neapel) ein p_H von 7,7—7,8 aufweist[5]), ist gemäß den Untersuchungen von Jander und Jahr[6]) zu erwarten, daß das Vanadium im Meerwasser vorwiegend als Tetravanadat $(V_4O_{13})^{6-}$ vorliegt. Radioautographisch haben Goldberg, McBlair und Taylor[7]) gezeigt, daß Ascidien *(Ciona intestinalis; Ascidia ceratodes)* dem Meerwasser zugesetztes, durch V^{48} markiertes Vanadat aufnehmen.

Im Gegensatz zu dem annähernd neutralen Blutplasma reagieren Hämolysate der Blutzellen von *Phallusia mamillata* stark sauer

*) Auszugsweise vorgetragen auf der Südwestdeutschen Chemiedozenten-Tagung in Freiburg i. Br. am 8. Oktober 1952; Angew. Chem. **64**, 624 (1952).

[1]) M. Henze, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **72**, 494 (1911).

[2]) M. Henze, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **86**, 340 (1913).

[3]) L. Califano u. P. Caselli, Pubb. Staz. Zool. Napoli **21**, 235 (1947).

[4]) H.-J. Bielig, E. Bayer, L. Califano u. L.Wirth, Pubb. Staz. Zool. Napoli, im Druck (1953).

[5]) H.-J. Bielig u. P. Dohrn, Z. Naturforsch. **5b**, 316 (1950).

[6]) G. Jander u. K. F. Jahr, Z. anorg. Chem. **212**, 1 (1933).

[7]) E. D. Goldberg, W. McBlair u. K. M. Taylor, Biol. Bull. **101**, 84 (1951).

(p_H 2,4—2,6), was durch die Anwesenheit von Schwefelsäure verursacht wird. Diese ist nach Henze[8]), bezogen auf die gesamten Blutzellen, 3-proc; nach Webb[9]) in den Vanadocyten 1,83 n. Wir haben aus unseren Bestimmungen errechnet, daß in den Vanadocyten auf 1 Grammatom Vanadium 2 Mole Schwefelsäure kommen[4]).

Das mit destilliertem Wasser erhaltene, rotbraune Hämolysat der Blutzellen von *Phallusia mamillata*, welches wir nach seinem Entdecker[1]) als „Henze-Lösung" bezeichnen, wirkt reduzierend[10]) und färbt sich, abhängig vom p_H-Wert, an der Luft in Stunden bis Tagen blaugrün[2]). Erhöht man den p_H-Wert bis zum Neutralpunkt, so erhält man unter Sauerstoffaufnahme eine dunkelblaue, vanadin- und proteinhaltige Fällung (Henzes Chromogen). Erniedrigt man dagegen das p_H der Henzelösung durch Zufügen starker Säuren (z. B. 2n-HCl), so hellt sich die rotbraune Farbe auf und aus der nun beinahe farblosen Lösung fällt ein sehr schwach gelber Eiweißkörper aus[3]). Das saure Filtrat enthält praktisch noch das gesamte Vanadium, welches sich beim Neutralisieren mit Natriumbicarbonat in einer grünen Fällung („grünes Präzipitat"), beim Versetzen mit Ammoniak + Pyridin in einem tief blaugrünen, proteinhaltigen Niederschlag („blaugrünes Präzipitat") wiederfindet[4]).

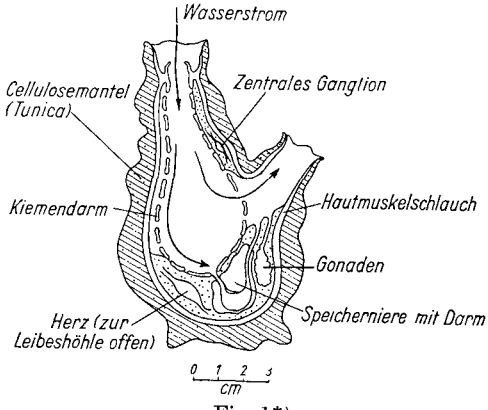


Fig. 1*)
Phallusia mamillata Cuvier, halbschematisch

Henze[2]) hält das Haemovanadin für ein Metallproteid. A. Treibs[11]) fand, daß im Henze-Chromogen keine Porphyrine vorkommen. Nach Webb[9]) enthält das Haemovanadin auch kein Protein; vielmehr wird auf Grund der schon von Henze[2]) beschriebenen positiven Fichtenspan-Reaktion angenommen, daß es sich um eine Pyrrol-Verbindung nach Art der Gallenfarbstoffe handele.

*) Die Zeichnung hat Herr cand. rer. nat. G. Lindau vom Zoologischen Institut der Universität Heidelberg freundlichst angefertigt.

[8]) M. Henze, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **79**, 215 (1912).

[9]) D. A. Webb, J. exp. Biology **16**, 499 (1939).

[10]) M. Henze, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **213**, 125 (1932).

[11]) Liebigs Ann. Chem. **517**, 172 (1935).

Diese widersprechenden Angaben über den Aufbau des Haemovanadins waren aber nicht der Ausgangspunkt für die vorliegenden Untersuchungen. Wir haben uns vielmehr folgende Fragen vorgelegt: 1. Welche koordinativen Gruppierungen und welche Wertigkeitsstufen des Vanadiums entsprechen in ihren Eigenschaften dem Haemovanadin und seinen Oxydationsprodukten? 2. Besteht eine Beziehung zwischen dem Vorkommen der Schwefelsäure in der Henze-Lösung und der koordinativen Bindung des Vanadiums? 3. Geht das Vanadium aus der Vanadat-Bindung unter zellmöglichen Bedingungen in einen Vanadin-Komplex über?

In seiner ersten Arbeit über den vanadin-haltigen Blutfarbstoff der Ascidien nahm Henze[1]) an, daß das Vanadium darin 5-wertig vorliege. Nach Oxydationsversuchen sprach er sich ein Jahr später für die 3-Wertigkeit aus[2]). Die Beobachtung, daß Methylenblau in schwefelsaurer Lösung bei Raumtemperatur durch V^{II}-Salze, nicht aber durch V^{III}-Salze reduziert werde, führte ihn 1932 zu der Annahme von 2-wertigem Vanadium im Haemovanadin[10]).

Die mäßige Neigung des Haemovanadins, sich in schwefelsaurer Lösung zu oxydieren, ließ uns von vornherein daran zweifeln, daß das Vanadium darin 2-wertig ist. Zudem liegt das Redox-Potential des Systems V^{3+}/VO^{2+} mit $E_0 = +0{,}17$ V[12]) wesentlich negativer als das Redox-Potential von Methylenblau ($E_0 = +0{,}417$ V[13])). Hiermit übereinstimmend haben wir gefunden, daß Sulfatovanadin-(III)-säure $HV(SO_4)_2 \cdot 6\,H_2O$ Methylenblau unter anaeroben Bedingungen reversibel zum Leukofarbstoff reduziert, während Vanadylsulfat ($E_0 = +0{,}72$ V[12])) hierzu nicht in der Lage ist*). Koordinationsverbindungen des 2-wertigen Vanadiums mit Benzoylaceton, 8-Oxychinolin, Dipyridyl und 2,5-Di-2′-pyridyl-3-dicarbäthoxypyrrol, welche F. Hein und J. Dehnert[14]) dargestellt haben, erweisen sich, im Gegensatz zum Haemovanadin, als außerordentlich oxydationsempfindlich. Während das Vanadin(II)-sulfat so stark reduziert, daß es sogar Wasser langsam zersetzt, „ist das 3-wertige Vanadin in den Sulfatosalzen bemerkenswert beständig. Sogar in Lösung werden diese Salze durch Luftsauerstoff nur langsam oxydiert"[15]). In diesem Verhalten gleichen die Vanadin(III)-sulfatosalze dem durch Schwefelsäure stabilisierten Haemovanadin ebenso wie in ihrer Neigung, mit steigendem p_H-Wert rascher oxydiert zu werden. Diese Übereinstimmungen haben uns veranlaßt, ausgehend

*) Die sich im Lichte dieser Befunde aus den quantitativen Messungen von Henze[10]) ergebenden Folgerungen sind bei Bielig und Mitarbeitern[4]) näher besprochen.

[12]) E. Müller u. A. Flath, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **29**, 500 (1923).

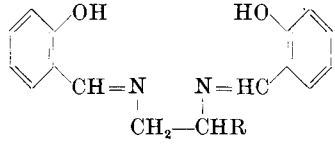
[13]) Nach Messungen von W. Möhle in unserem Institut.

[14]) Diss. J. Dehnert, Jena (1952).

[15]) H. Remy, Lehrb. d. Anorgan. Chem. 2.-3. Auflage, II, 91/92, Leipzig 1942.

von der Sulfatovanadin(III)-säure organische Komplexverbindungen darzustellen und ihre Eigenschaften mit denen des Haemovanadins zu vergleichen.

Die Elementaranalysen von Henzes Chromogen[10]) und des blaugrünen Präzipitates aus der angesäuerten Henze-Lösung[4]) hatten ergeben, daß neben V nur C, H, O und N darin vorkommen. Wir haben daher als Komplexbildner die bereits von P. Pfeiffer und Mitarbeitern[16])[17]) zur Darstellung von Großringkomplexen benutzten gelben Schiffschen Basen aus Salicylaldehyd und Äthylendiaminen gewählt, bei denen die Schwermetall-bindenden Kräfte vom Sauerstoff der phenolischen Hydroxylgruppen und von den Iminostickstoffen ausgehen. Verwendet wurden das Disalicylal-aethylendiamin [Ia], welches wir abgekürzt mit „Sad" bezeichnen und das Disalicylal-propylendiamin [Ib]. Die in die Komplexnomenklatur von P. Pfeiffer[16]), [17]) eingeführten Namen Salicylaldehyd-aethylendiimin und Salicylaldehyd-propylendiimin haben wir beibehalten.



[Ia]: R=H

[Ib]: R=CH_3

2. Disulfato-aldimino-vanadin(III)-säuren

Disalicylal-aethylendiamin (I), das man aus den Komponenten in Methanol leicht bereiten kann[18]), stellt hellgelbe, in den meisten organischen Lösungsmitteln gut-, in Methanol schwerlösliche und in Wasser unlösliche Blättchen dar. Sein Umsatz mit der lichtgrünen, hygroskopischen Sulfatovanadin(III)-säure $HV(SO_4)_2 \cdot 6\,H_2O$, die wir durch elektrolytische Reduktion aus himmelblauem Vanadylsulfat $VOSO_4 \cdot 2\,H_2O$ nach J. Meyer und E. Markowicz[19]) dargestellt haben, begegnet bei dem konträren Lösungsvermögen der Reaktionspartner Schwierigkeiten. Wir fanden nun im Dimethylformamid ein Lösungsmittel, das sowohl die Schiffsche Base leicht aufnimmt als auch eine genügend große Solvatationsenthalpie aufweist, um Vanadinsalze in der Wärme glatt zu lösen. In siedender, homogener Lösung wird unter Luftausschluß 1 Mol Sulfatovanadinsäure in 1 Mol Disalicylal-aethylendiamin eingebaut, wobei sich der

[16]) P. Pfeiffer, E. Breith, E. Lübbe u. T. Tsumaki, Liebigs Ann. Chem. **503**, 84 (1933).

[17]) P. Pfeiffer, Th. Hesse, H. Pfitzner, W. Scholl u. H. Thielert, J. prakt. Chem., N. F. **149**, 217 (1937).

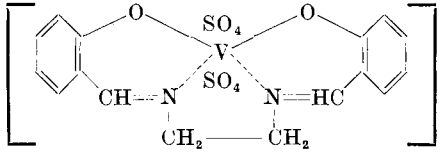
[18]) A. T. Mason, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 271 (1887).

[19]) J. Meyer u. E. Markowicz, Z. anorg. Chem. **157**, 211 (1926).

Ansatz tief braunrot färbt. Man filtriert, wie im Versuchsteil genau beschrieben ist, von etwas Ammoniumsulfat ab, dessen Bildung auf die Anwesenheit von geringen Mengen Formamid im Dimethylformamid zurückzuführen sein dürfte. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. V. erhielten wir in 75-proc. Ausbeute braunschwarze, gut ausgebildete Stäbchen der Zusammensetzung $C_{16}H_{17}O_{10}N_2S_2V$. Außer in Dimethylformamid löst sich die Substanz nur in Methanol und mäßig gut in Wasser mit rotbrauner bis gelbbrauner Farbe. Die wäßrige Lösung reagiert stark sauer (p_H 2—3); sie scheidet auf Zusatz von angesäuerter Bariumchloridlösung Bariumsulfat ab. Die beiden Schwefelatome sind also in Form von Sulfatgruppen gebunden. Während schon Natriumbicarbonat und erst recht stärkere Alkalien die komplexe Bindung spalten, erhöhen schwache Basen, wie Äthylendiamin oder stark verdünntes methanolisches Pyridin die Löslichkeit des Disulfatokomplexes unter erheblicher Farbvertiefung. Umgekehrt tritt beim Zufügen starker Säuren (z. B. $2n\text{-}H_2SO_4$) eine mit abnehmendem p_H zunehmende Farbaufhellung ein. Die leichte Löslichkeit in den schwachen Basen und der dabei auftretende bathochrome Effekt, erkennbar an der Verschiebung der Absorptionsbande von $\lambda_{max} = 352$ mμ ($\varkappa = 9{,}8 \cdot 10^3$) in Methanol nach $\lambda_{max} = 375$ mμ ($\varkappa = 18{,}8 \cdot 10^3$) in Äthylendiamin (vgl. Fig. 3) spricht für das Vorliegen einer komplexen Säure.

Magnetische Messungen, die gemeinsam mit K. H. Hausser[20]) ausgeführt wurden, erwiesen die Substanz als paramagnetisch. Erhalten wurde ein erster Wert von $\mu_{eff} = 2{,}27$ Bohrschen Magnetonen, der das Vorliegen von dreiwertigem Vanadium anzeigt, obwohl er wegen der Oxydationsempfindlichkeit der Substanz, den berechneten Wert von $\mu_{eff} = 2{,}83$ Bohrschen Magnetonen nicht erreicht.

Legt man das Gerüst der Schiffschen Base Ia zugrunde, und berücksichtigt man, daß dem Vanadium die Koordinationszahl 6 zukommt[21]), so hat der braune Vanadin(III)-Komplex die Konstitution einer Disulfato-salicylaldehydaethylendiiminvanadin(III)-säure [II].



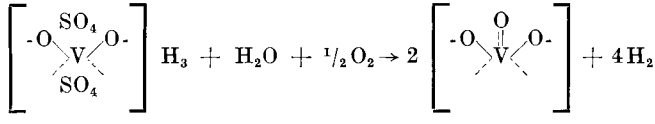
H_3 [II]

[20]) K. H. Hausser, E. Bayer u. H.-J. Bielig, erscheint demnächst.
[21]) H. Lessheim, J. Meyer u. R. Samuel, Z. Physik **43**, 199 (1927).

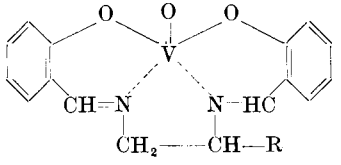
Wir haben uns davon überzeugt, daß auch andere Schiffsche Basen des Salicylaldehyds, z B. das Disalicylal-propylendiamin [Ib]*) mit Sulfatovanadin(III)-säure in Dimethylformamid entsprechende braune Sulfatokomplexe ergeben (vgl. S. 155).

3. Aldimino-Neutralkomplexe des 3- und 4-wertigen Vanadiums

Die kristallisierte Disulfato-sad-vanadin(III)-säure [II] ist bei vollkommenem Feuchtigkeitsausschluß an Luft wochenlang ohne merkliche Oxydation haltbar. An feuchter Luft zerfließt sie unter Grünfärbung. Die grüne, in Wasser schwer lösliche Verbindung erhält man nach den Angaben im Versuchsteil nahezu quantitativ aus der braunen komplexen Säure II durch Luftoxydation in wäßriger Lösung.



Die schön kristallisierte Substanz ist identisch mit dem von P. Pfeiffer und Mitarbeitern[17]) aus Ia und Vanadylacetat heterogen in Methanol dargestellten Oxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) [IIIa]. Der aus Disalicylal-propylendiamin und Sulfatovanadin(III)-säure entstehende Disulfatokomplex bildet in gleicher Weise bei Luftoxydation grünes Oxo-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(IV) [IIIb].



[IIIa]: R=H

[IIIb]: R=CH_3

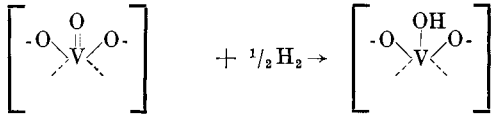
Einfacher lassen sich die Neutralkomplexe IIIa und IIIb bei entsprechender Ausbeute nach unseren Erfahrungen in homogener Dimethylformamidlösung aus den Basen Ia bzw. Ib und Vanadylsulfat-dihydrat darstellen, wie im Versuchsteil angegeben ist.

Die 4-Wertigkeit des Vanadiums im Oxo-sad-vanadin(IV) [IIIa] haben wir durch magnetische Messungen gesichert[20]). Gefunden wurde $\mu_{eff} = 1{,}70$ Bohrsche Magnetonen, was mit dem für 4-wertiges Vanadin berechneten Wert von $\mu_{eff} = 1{,}73$ Bohrschen Magnetonen gut übereinstimmt.

*) Die bisher nicht beschriebene Schiffsche Base erhält man aus den Komponenten entsprechend dem Disalicylaläthylendiimin. Von Pfeiffer und Mitarbeitern[16]) ist die Gewinnung nicht kristallisierter Fraktionen des d(—)- und des l(+)-Salicylaldehydpropylendiimins angegeben worden.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium auf Aluminiumoxyd[22]) in Methanol nimmt das Oxo-sad-vanadin (IV) innerhalb 1 Stunde 0,5 Mol Wasserstoff auf (Fig. 2). Dabei geht der grüne, in Methanol schwer lösliche Komplex unter Rotbraun-Färbung in Lösung.

Entsprechend der Formulierung



läßt sich die Aufnahme eines Wasserstoffatoms durch Bildung des Neutralkomplexes Hydroxo-salicylaldehyd-aethylen-diimin-vanadin (III) [IV] deuten. Hiermit stimmen überein die Farbe des neuen Komplexes und seine außerordentliche Luftempfindlichkeit, die bei der koordinativ ungesättigten Verbindung zu erwarten ist. Unmittelbar nach dem Öffnen des Hydriergefäßes färbt sich die Lösung schlagartig olivgrün. Fügt man indessen vor dem Luftzutritt einige Tropfen 2n-Schwefelsäure zum Mikrohydrieransatz, so bleibt die Grünverfärbung aus und man erhält eine hell gelbbraune Lösung mit dem Absorptionsspektrum der koordinativ gesättigten, viel weniger luftempfindlichen Disulfato-sad-vanadin-(III)-säure (Fig. 3). Bei längerem Stehen geht auch diese, wie besprochen, in den V^{IV}-Komplex IIIa, das grüne Ausgangsprodukt des Hydrierungsversuches, über.

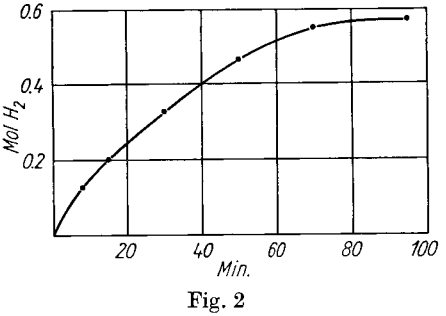
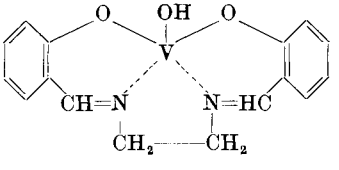


Fig. 2
Verlauf der katalytischen Mikrohydrierung von Oxosalicylaldehyd-äthylen-diimin-vanadin (IV).
2,85 mg V^{IV}-Komplex in 0,5 ccm Methanol suspendiert, dazu 5,4 mg Pd/Al_2O_3 gegeben.



[IV]

[22]) Den Katalysator liefert die Firma Degussa, Hanau.

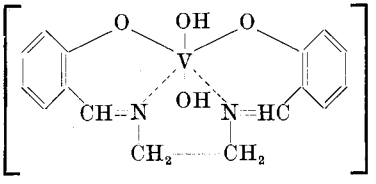
4. Kationische Aldimino-Komplexe des 5-wertigen Vanadiums

Fügt man zu der rotbraunen, methanolischen Lösung von Disulfato-sad-vanadin(III)-säure [II] handelsüblichen Äther hinzu, so entsteht zwar die erwartete braune Fällung der im Äther schwer löslichen Disulfatosäure, zudem färbt sich aber der Ansatz überraschend blauviolett. In peroxydfreiem Äther bleibt die Blaufärbung aus, tritt jedoch nach Zugabe eines Tropfens Perhydrol wieder auf. In wäßriger Lösung erhält man mit Wasserstoffperoxyd keine blaue Verbindung. Diese läßt sich, wie im Versuchsteil beschrieben ist, wenn auch in mäßiger Ausbeute, kristallisiert gewinnen durch Einwirkung von Benzoylperoxyd in Chloroform oder Äther auf die methanolische Verbindung der Disulfatosad-vanadin(III)-säure. Verfolgt man den Gang der Reaktion an abgenommenen Proben durch Zufügen von Wasser bis zur Schichtentrennung, so beobachtet man, daß alsbald nach der Einwirkung des organischen Peroxyds die zuerst braune, wäßrig-methanolische Phase blau, die Chloroformphase dagegen grün wird. Die grüne chloroformlösliche Substanz, welche mit dem Oxo-sad-vanadin(IV) [IIIa] identisch ist, verschwindet im Zuge der Einwirkung mehr und mehr zu Gunsten der blauvioletten Verbindung. Es handelt sich also um einen, über die 4-wertige Stufe des Vanadiums verlaufenden Oxydationsvorgang. Dieser ist reversibel: Durch vorsichtige Zugabe von festem Natriumdithionit zur wäßrig-methanolischen Lösung der blauen Substanz erhält man über die Stufe des grünen Neutralkomplexes IIIa den braunen Vanadin(III)-Komplex zurück. Führt man die Reduktion mit schwefliger Säure aus, so kommt man entsprechend dem Übergang von anorganisch gebundenem 5-wertigem Vanadium zur 4-wertigen Vanadyl-Verbindung[23]), ausschließlich zum grünen V^{IV}-Komplex. Wie wir gefunden haben, läßt sich umgekehrt aus dem Oxo-sad-vanadin(IV) der blauviolette Komplex in schwefelsaurer Lösung durch Oxydation mit Luftsauerstoff präparativ darstellen. Nach den Angaben im Versuchsteil bereitet, erweist sich die in schwarzblauen Stäbchen kristallisierende Substanz als identisch mit der durch Einwirkung von Benzoyl-peroxyd auf die Disulfato-sad-vanadin(III)-säure gewonnenen Verbindung. Sie hat die Zusammensetzung $C_{16}H_{17}O_8N_2SV$, enthält den Schwefel ionogen, als mit Bariumionen fällbares Sulfat gebunden, ist nur im hydrophilen Lösungsmittel mit intensiv blauvioletter Farbe löslich und reagiert in wäßriger Lösung mäßig sauer. Bestand schon nach den beschriebenen Oxydations- und Reduktionsreaktionen kaum ein Zweifel mehr daran, daß wir es mit einem

[23]) O. Manasse, Liebigs Ann. Chem. **240**, 23 (1887); G. Wegelin, Z. analyt. Chem. **53**, 81 (1914).

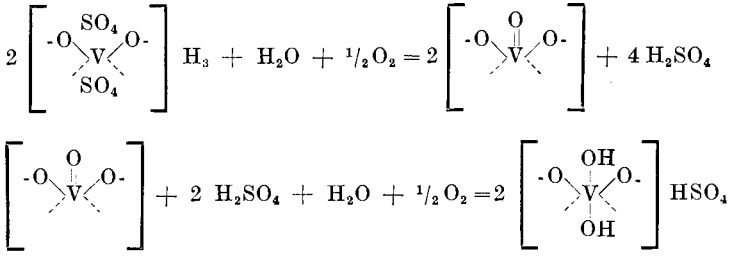
Komplex des 5-wertigen Vanadiums und nicht mit einem Peroxydovanadin(IV)-komplex zu tun haben, so lieferte die magnetische Messung hierfür den endgültigen Beweis. Übereinstimmend mit der theoretischen Erwartung ist die Substanz rein diamagnetisch. Wir haben gemeinsam mit K. H. Hausser[20]) gefunden, daß die molare Suszeptibilität einen Wert von $\varkappa_m = -94 \cdot 10^{-6}$ hat.

Auf Grund der Bruttoformel, den Bildungsweisen und den angegebenen Eigenschaften handelt es sich um einen kationischen Aldimino-Komplex des 5-wertigen Vanadiums, dem wir die Konstitution eines Dihydroxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-hydrogensulfats [V] zuschreiben.



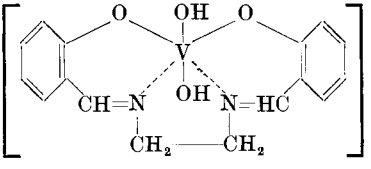
HSO_4 [V]

Die Entstehung der Verbindung V aus der Disulfato-sad-vanadin-(III)-säure über die Stufe des Oxo-sad-vanadin(IV) gehorcht den Gleichungen:



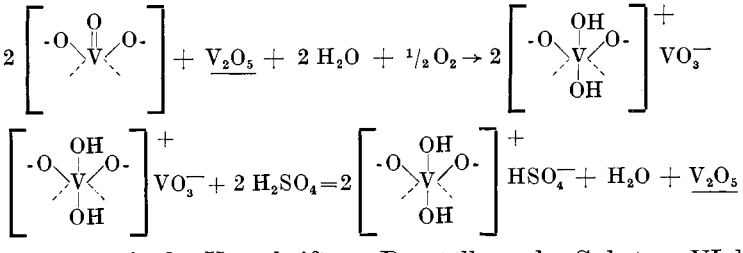
Nachdem es gelungen war, Großringkomplexe des 3-wertigen Vanadiums [II] und des 4-wertigen Vanadiums [IIIa, b] direkt aus den Aldiminobasen Ia bzw. Ib mit Sulfato-vanadinsäure oder Vanadylsulfat darzustellen, haben wir versucht, auch das Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfat [V] unmittelbar aus Disalicylal-aethylendiamin und in Schwefelsäure gelöstem Vanadinpentoxyd zu gewinnen. In dem stark sauren Beständigkeitsbereich von Vanadanat [$(VO_2)^+$-Ionen] wird indessen die Schiffsche Base in ihre Bestandteile zerlegt. Führt man dagegen die Reaktion heterogen mit Vanadinpentoxyd in siedendem Eisessig durch, so färbt sich, wie im Versuchsteil beschrieben ist, der Ansatz nach einigen Minuten violettrot. Im Verlauf von Stunden ist das V_2O_5 großenteils in Lösung gegangen. Das eingeengte Filtrat scheidet auf Zugabe

von Aceton in etwa 50-proc. Ausbeute schwarzviolette, in durchfallendem Licht grüne Nädelchen ab, die die Zusammensetzung $C_{16}H_{11}O_7N_2V_2$ haben. Die Substanz, welche außer in Methanol nur in verdünnten Säuren löslich ist, zeigt im sichtbaren Spektralbereich ein schwach ausgeprägtes breites Maximum bei $\lambda = 482$ mμ (in Methanol; vgl. Fig. 5). Zugabe von 2n-Schwefelsäure ändert die Farbe nach blauviolett; es tritt das charakteristische Absorptionsspektrum des Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfat [V] auf: $\lambda_{max} = 250$, (289), 560 mμ (in Methanol; vgl. Fig. 5). Durch Natriumdithionit wird die schwach schwefelsaure, methanolische Lösung unter Abscheidung einer grünen Fällung entfärbt, die, in Chloroform gelöst, das Absorptionsspektrum des Oxy-sad-vanadin(IV) [IIIa] hat: $\lambda_{max} = 246$, 285, 371, 594 mμ (in Chloroform; vgl. Fig. 4). Die zwei Atome Vanadium enthaltende, in Methanol rotviolette Verbindung besitzt also dasselbe Großringskelett wie die ihrem Bau nach bekannten Komplexe IIIa und V. Wir schreiben ihr die Konstitution eines Dihydroxo-aethylendiimin-vanadin(V)-metavanadats [VI] zu.



[VI]

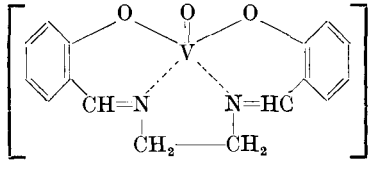
Das Dihydroxo-sad-vanadin(V)-metavanadat [VI] entsteht wahrscheinlich auch als Zwischenprodukt bei der durch Vanadinpentoxyd in schwefelsaurer Lösung katalysierten Luftoxydation des Oxo-sad-vanadin(IV) [IIIa]. Während IIIa, in Chloroform gelöst, beim Schütteln mit 4n-Schwefelsäure an Luft nicht oxydiert wird, färbt sich nämlich die saure, wäßrige Phase nach Zugabe von Ammoniummetavanadat unter Ausscheidung von Vanadin-pentoxyd blauviolett, wobei die grüne Farbe der Chloroformlösung zunehmend verschwindet. Der katalytischen Wirkung des Vanadinpentoxydes wird folgender Reaktionsablauf gerecht:



Ersetzt man in der Vorschrift zur Darstellung der Substanz VI das Vanadin-pentoxyd durch Ammonium-metavanadat NH_4VO_3,

gelöst in Wasser, und nimmt an Stelle von Eisessig Dimethylformamid nebst einer Spur verdünnter Essigsäure als Lösungsmittel für die Schiffsche Base, so färbt sich die Lösung nicht violett, sondern grün. Im Laufe einiger Stunden scheiden sich bei Zimmertemperatur 26% d. Th. rechteckige, olivgrüne Kristalle ab, die von keinem der gebräuchlichen Lösungsmittel aufgenommen werden. Aus der Analyse berechnet sich eine Bruttozusammensetzung von $C_{32}H_{38}O_{13}N_6V_4 \cdot (C_3H_7NO)_2$. Das koordinativ gebundene Dimethylformamid C_3H_7NO läßt sich ohne Zerstörung der Verbindung nicht entfernen. Bei der Hydrolyse mit siedender 1n-Natronlauge, worin das Disalicylal-aethylendiimin beständig ist, entweichen Ammoniak und Dimethylamin, die wir nach den Angaben des Versuchsteiles nachgewiesen haben. Ersteres dürfte eingebautem Ammonium-metavanadat entstammen, letzteres sich durch alkalische Spaltung aus dem koordinativ gebundenen Dimethylformamid gebildet haben. In Schwefelsäure ist die grüne Substanz mit der blauvioletten Farbe des Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfats [V] löslich.

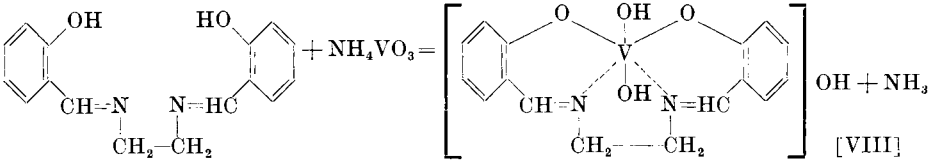
Die beschriebenen Erscheinungen, insbesondere die grüne Farbe und die Schwerlöslichkeit, lassen sich am besten durch die Annahme deuten, daß ein Derivat der Divanadinsäure vorliegt, die als Anion auftritt. Wir formulieren danach den grünen Komplex als Di-[oxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)]-diammoniumdivanadat [VII]. Nach dem schwachsauren p_H-Bereich, in dem sich die Verbindung bildet, sollte man ein Derivat der Oktavanadinsäure[6]), z. B. der Zusammensetzung $(C_{16}H_{14}O_3N_2V \cdot C_3H_7ON)_6(NH_4)_4V_8O_{25}$, erwarten. Hierfür sind indessen die analytisch gefundenen C- und V-Werte, bei annähernd stimmendem H-Wert, um etwa 2% zu hoch, der N-Wert um über 1% zu niedrig. Molekulargewichtsbestimmungen stoßen bei der schwer löslichen Verbindung auf Schwierigkeiten.



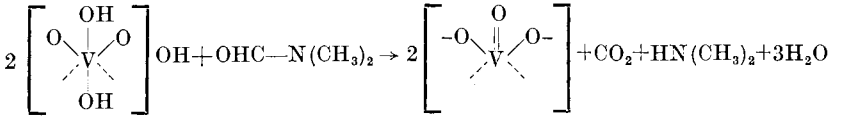
$(NH_4)_2V_2O_7$ [VII]

Eine Stütze für die vorgeschlagene Struktur VII bildet folgender Versuch: Man löst wie zuvor Disalicylal-aethylendiamin in Dimethylformamid, fügt festes Ammonium-metavanadat hinzu, läßt aber die verdünnte Essigsäure fort. Während diesmal in der Kälte keine Reaktion eintritt, färbt sich der Ansatz beim Erhitzen unter Abspaltung von Kohlendioxyd, Ammoniak und Dimethylamin ebenfalls grün. Das Reaktionsprodukt, welches beim Abkühlen in schönen dunkelgrünen Nadeln mit 33-proc. Ausbeute anfällt, ist

indessen kein Derivat des 5-wertigen Vanadiums, sondern identisch mit dem Oxosalicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) [IIIa]. Die Komplexbildung geht also hier mit einer Reduktion einher. Aus dem Auftreten von Ammoniak ist zu schließen, daß Ammonium-metavanadat und Disalicyl-aethylendiimin primär die komplexe Base VIII (Dihydroxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-hydroxyd) nach folgender Gleichung ergeben:

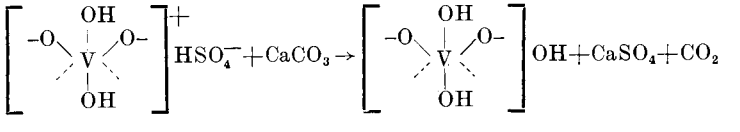


Auf die wenig beständige Base VIII wirkt Dimethylformamid als Reduktionsmittel, das dabei in die zersetzliche N-Dimethylcarbaminsäure übergeht, deren Spaltprodukte wir nachgewiesen haben:



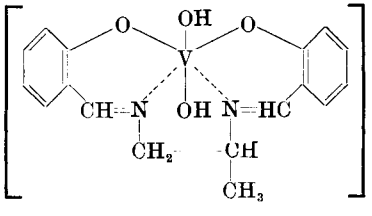
Es ist einleuchtend, daß man mit Vanadinpentoxyd an Stelle von Ammonium-metavanadat auf dem soeben skizzierten Wege, diesmal ohne die Abspaltung von Ammoniak, wohl aber von CO_2 und Dimethylamin, ebenfalls Oxo-sad-vanadin(IV), und zwar mit 82-proc. Ausbeute gewinnen kann, ein Verfahren, das sich besonders gut zur präparativen Darstellung eignet (vgl. S. 155).

Setzt man zu einer Lösung von Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfat [V] festes, oxydfreies Calcium- oder Bariumcarbonat hinzu, so hellt sich die Lösung unter CO_2-Entwicklung auf. An unumgesetztem Carbonat und gebildetem unlöslichem Erdalkalisulfat findet sich eine violettblaue Substanz adsorbiert, die von Chloroform mäßig gelöst wird. Die äußerst zersetzliche, gegen Spuren Alkali empfindliche, leicht ausbleichende Substanz halten wir nach dem Bildungsschema für das bei der vorigen Reaktion als Zwischenprodukt angenommene Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydroxyd [VIII]:



Aus der chloroformischen Lösung (λ_{max} 264, 294, 572 mμ) bekommt man beim Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure das wieder in die wäßrige Phase gehende blauviolette Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfat zurück (λ_{max} 252, (290), 572 mμ in 2n H_2SO_4). Zur präparativen Gewinnung von VIII eignet sich dieses Verfahren nicht.

Wie im Versuchsteil angegeben ist, entstanden indessen bei 14-tägigem Aufbewahren einer Lösung von Oxosalicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(IV) [IIIb] in Methanol und etwas Äther lange, auch in durchfallendem Licht violette, methanol- und chloroformlösliche Nadeln der Zusammensetzung $C_{17}H_{19}O_5N_2V$. Die in Wasser nicht lösliche, aber darin beim Erwärmen unter Entfärbung zerstörte Substanz, löst sich in verdünnter Schwefelsäure mit blauer Farbe. Alkalien spalten den Komplex augenblicklich. Bei der Reduktion mit Schwefeldioxyd in saurer Lösung bildet sich das grüne Oxosalicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(IV) [IIIb] mit dem charakteristischen Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 4) zurück. Alle diese Eigenschaften sprechen dafür, daß hier die Base des Dihydroxo-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(V) [IX] in Substanz vorlag.



[IX]

5. Vergleich der Absorptionsspektren

Wir haben bereits gezeigt, daß die charakteristischen Absorptionsmaxima vorteilhaft zur Konstitutionsaufklärung der besprochenen Aldimino-Großringkomplexe des 3-, 4- und 5-wertigen Vanadiums herangezogen werden können. Im folgenden besprechen wir die Absorptionsspektren zusammenhängend (Tab. 1).

Auffallend ist der Unterschied im Verlauf der Spektren zwischen den Neutralkomplexen [IIIa, IIIb] und den Ionenkomplexen [II, V, VI].

Der Neutralkomplex Oxo-sad-vanadin(IV) [IIIa] ähnelt, wie Fig. 4 zeigt, am meisten der Schiffschen Ausgangsbase, dem Disalicylal-aethylendiamin [Ia]. In beiden Fällen findet man drei kurzwellige Maxima, die beim Vanadinkomplex unter Zunahme der molaren Extinktion um 20 mμ (kurzwelligstes Maximum) bis 40 mμ (längerwellige UV-Maxima) nach kürzeren Wellenlängen hin verschoben sind. Das Maximum bei $\lambda = 405$ mμ bedingt, zusammen mit der ins Sichtbare reichende Endabsorption, die gelbe Farbe von Ia. Neu tritt bei IIIa ein optischer Schwerpunkt im Gebiet von $\lambda = 572$ mμ auf, der die grüne Farbe des V^{IV}-Komplexes hervorruft und den wir der koordinativen Bindung des Vanadiums zuschreiben. Hierfür spricht die Abhängigkeit der Lage gerade dieses Maximums

Tab. 1
Übersicht der Absorptionsmaxima von Aldiminokomplexen des Vanadiums

Substanz	λ_{max} in mμ ($\varkappa = \frac{2{,}303}{c \cdot d} \cdot \log \frac{I_0}{I}$)				Lösungsmittel
Disalicylal-aethylendiamin [Ia]	258 ($49 \cdot 10^3$)	317 ($1{,}8 \cdot 10^3$)		405 ($3{,}5 \cdot 10^3$)	CH_3OH
Disulfato-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin-(III)-säure [II]	236 ($52 \cdot 10^3$)	[274] ($29{,}5 \cdot 10^3$)	352 ($9{,}8 \cdot 10^3$)		CH_3OH
	—	—	375 ($18{,}8 \cdot 10^3$)		Äthylendiamin
Oxo-salicylaldehyd-aethylendiiminvanadin-(IV) [IIIa]	238 ($115 \cdot 10^3$)	277 ($61 \cdot 10^3$)	361 ($22{,}5 \cdot 10^3$)	572 ($0{,}35 \cdot 10^3$)	CH_3OH
	247 ($83{,}5 \cdot 10^3$)	281 ($49 \cdot 10^3$)	370 ($20 \cdot 10^3$)	594 ($0{,}44 \cdot 10^3$)	$CHCl_3$
Oxo-salicylaldehyd-propylendiiminvanadin (IV) [IIIb]	240 ($95{,}5 \cdot 10^3$)	277 ($50{,}5 \cdot 10^3$)	360 ($18 \cdot 10^3$)	567 ($0{,}27 \cdot 10^3$)	CH_3OH
Dihydroxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-hydrogensulfat [V]	250 ($72{,}3 \cdot 10^3$)	[289] ($49 \cdot 10^3$)		560 ($2{,}5 \cdot 10^3$)	CH_3OH
Dihydroxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-metavanadat [VI]	[264] ($67 \cdot 10^3$)			482 ($3{,}2 \cdot 10^3$)	CH_3OH

vom Lösungsmittel. Während in Chloroform, gegenüber Methanol, die Ultraviolettmaxima nur um 9 bzw. 4 mμ langwelliger sind, wird das Maximum im sichtbaren Spektralbereich von $\lambda = 572$ mμ (Methanol) nach $\lambda = 594$ mμ, d. h. um 22 mμ, verschoben. Da sowohl 1 Mol Methanol als auch 1 Mol Chloroform an den koordinativ ungesättigten Vanadin-Komplex IIIa angelagert werden, wie zuerst P. Pfeiffer und Mitarbeiter[17]) festgestellt haben, ist aus der angegebenen kürzerwelligen Lage des Absorptionsmaximums zu schließen, daß Methanol an dem komplexgebundenen Vanadium fester verankert wird als Chloroform, was mit dem größeren Dipolmoment parallel geht [Methanol[24]) $\mu = 1{,}69 \cdot 10^{18}$; Chloroform[25]) $\mu = 1{,}05 \cdot 10^{18}$). Einen ähnlichen, durch das Frank-Condon-Prinzip deutbaren Zusammenhang zwischen dem Dipolmoment des Lösungsmittels und einer Verschiebung der UV-Absorptionsmaxima hat G. Scheibe[26]) bei Ketonen gefunden.

Ein Vergleich von Oxosalicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) [IIIa] und der entsprechenden Verbindung des Salicylaldehyd-propylendiimin [IIIb] ergibt,

[24]) C. P. Smyth, J. chem. Physics, **1**, 192 (1933).
[25]) J. D. Stranathan, J. chem. Physics **6**, 395 (1938).
[26]) G. Scheibe, G. Rößler u. F. Backenköhler, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 586 (1925); G. Scheibe, E. Felger u. G. Rößler, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1406 (1927).

daß die Einführung der Methylgruppe mit keiner wesentlichen Änderung in den Wellenlängen der Absorptionsmaxima verbunden ist; nur die maximalen Extinktionen sinken etwas ab (Fig. 4).

Den in der Tab. 1 enthaltenen Ionenkomplexen des Vanadiums fehlt gegenüber den besprochenen Neutralkomplexen das Absorptionsmaximum im Gebiete von $\lambda = 277—281$ mμ (in Methanol), an dessen Stelle ein Wendepunkt tritt.

Der anionische Disulfato-sad-vanadin(III)-Komplex[II] hat sein langwelligstes Maximum noch im ultravioletten Spektralbereich. Dessen Ausläufer reicht aber weit ins Sichtbare, wodurch die Substanz in methanolischer Lösung braungelb erscheint. Es wurde bereits früher besprochen, daß in salzbildenden, schwachen Basen, z. B. Äthylendiamin, dieses Absorptionsmaximum bis nahe an die Grenze zum sichtbaren Spektralgebiet verschoben ist (Fig. 3).

Die molare Extinktion der Disulfato-sad-vanadin-(III)-säure ist, in Wasser bei $\lambda = 400$ mμ gemessen, von der Konzentration abhängig: $\varkappa$ steigt mit abnehmender Menge an gelöster Substanz (Fig. 6a). Es ist bekannt, daß der Dissoziationsgrad schwacher Elektrolyte umgekehrt proportional der Konzentration zunimmt, was sich beim Auftreten gefärbter Ionen in einer Erhöhung der Extinktion äußert. Auf unser Beispiel angewandt heißt dies, daß die Farbe bei $\lambda = 400$ mμ durch das Komplexanion von II und nicht durch den undissoziierten Gesamtkomplex bedingt wird. Damit stimmt überein, daß die Extinktion mit abnehmendem p_H dem Wert Null

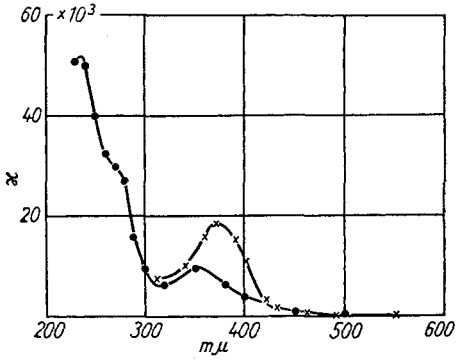


Fig. 3. Absorptionsspektren (lichtelektrisch gemessen) von Disulfato-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(III)-säure [II].

•——• in Methanol ×——× in Aethylendiamin

$$\varkappa = \frac{2{,}303}{c \cdot d} \cdot \log \frac{I_0}{I} \quad c = \text{Mole/Liter}; \quad d = \text{cm}$$

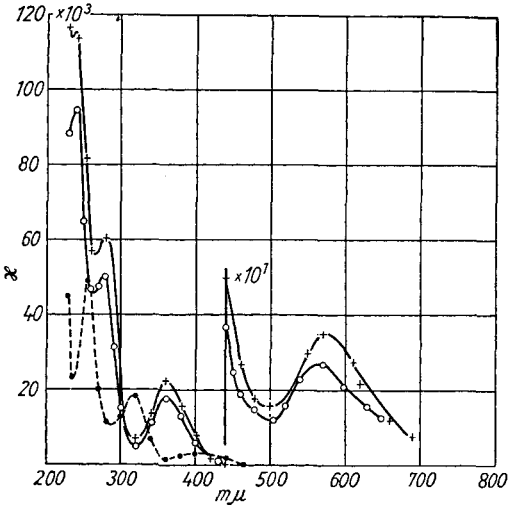


Fig. 4. Absorptionsspektren (lichtelektrisch gemessen) von

•----• Disalicylal-aethylendiamin [Ia] in Methanol

+——+ Oxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) [IIIa] in Methanol

o——o Oxo-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(IV) [IIIb] in Methanol

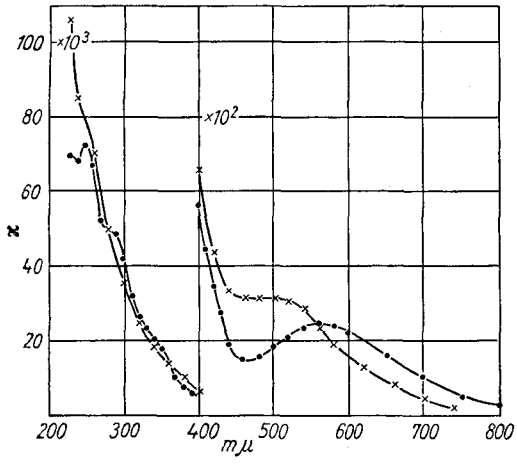


Fig. 5

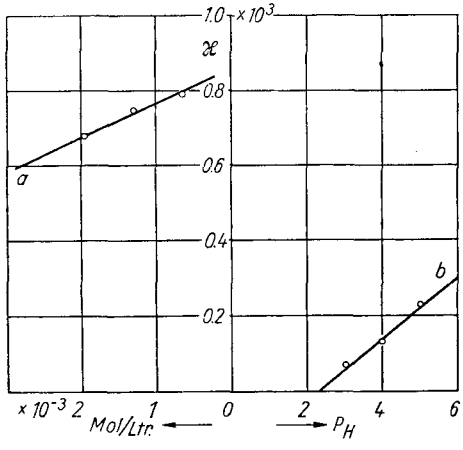


Fig. 6

zustrebt (Fig. 6b). Aus dem Verhältnis der gemessenen molaren Extinktion ($\varkappa_c$) und der molaren Extinktion des Säureanions bei vollständiger Dissoziation ($\varkappa_\infty$), die man durch Extrapolation auf unendliche Verdünnung ermittelt (vgl. Fig. 6a), sind wir in der Lage, den Dissoziationsgrad α der Disulfato-sad-vanadin-(III)-säure bei jeder beliebigen Konzentration zu bestimmen.

Aus $\varkappa_c = 0{,}667 \cdot 10^3$ ($c = 1{,}95 \cdot 10^{-3}$ Mol/Liter) und $\varkappa_\infty = 0{,}860 \cdot 10^3$ ergibt sich für $\alpha = \frac{\varkappa_c}{\varkappa_\infty} = 0{,}76$. Bei dieser Verdünnung sind also 76% des Komplexes II dissoziiert.

Die kationischen Aldiminokomplexe des 5-wertigen Vanadiums (V, VI) zeichnen sich durch hohe Absorption im sichtbaren Spektralbereich, die bis ins Ultrarot reicht, vor allen anderen besprochenen Koordinationsverbindungen aus, was ihre violette bis blaue Farbe erklärt (Fig. 5, Tab. 1).

6. Redoxpotentiale

Die Redoxpotentiale anorganischer Vanadiumverbindungen haben E. Müller und A. Flath[12]) durch potentiometrische Titration von Vanadin(II)-sulfat mit n/10-Kaliumpermanganat bestimmt. Diese Werte sind in Tab. 2 eingetragen.

Fig. 5. Absorptionsspektren (lichtelektrisch gemessen) von
•———• Dihydroxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-hydrogensulfat [V] in Methanol
×——— × Dihydroxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-metavanadat [VI] in Methanol

Fig. 6. Dissoziation d. Disulfato-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(III)-säure
a) Abhängigkeit der molaren Extinktion $\varkappa$ (spektrophotometrisch gemessen bei $\lambda = 400$ mμ in Wasser) von der Komplexkonzentration c (Mol/Liter)
b) Abhängigkeit der molaren Extinktion $\varkappa$ (spektrophotometrisch gemessen bei $\lambda = 400$ mμ in m/10-Citratpuffer) vom p_H-Wert. $c = 0{,}2 \cdot 10^{-3}$ Mol Komplex/Liter; d = 1,0 cm

Gemeinsam mit W. Möhle haben wir mit der in unserem Institut entwickelten Apparatur[27]) auch die Redoxpotentiale der beschriebenen Vanadinkomplexe gemessen. Voraussetzung für die Erzielung einwandfreier Ergebnisse ist auch hier der absolute Ausschluß von Luftsauerstoff. Um die Potentiale der Oxydationsstufen V^{III}-Komplex / V^{VI}-Komplex und V^{IV}-Komplex/V^{V}-Komplex mit einer potentiometrischen Titration zu erfassen, eignet sich am besten Porphyrexid in 40-proc. Essigsäure, dessen Redoxpotential R. Kuhn und W. Franke[28]) zu $E_0 = +0{,}900$ V (p_H 3,8) und $E_0 = +0{,}725$ V (p_H 7) ermittelt haben. Der Potentialverlauf bei einer derartigen Titration der Disulfato-sad-vanadin(III)-säure[II] ist in Fig. 7a eingezeichnet. p-Chinon, dessen Redoxpotential bei $E_0 = 0{,}699$ V (p_H 0) liegt[29]), ist in wäßriger Lösung nur befähigt, den Disulfato-vanadin(III)-Komplex [II] bis zum Oxo-sad-vanadin(IV) [IIIa] zu oxydieren (Potentialverlauf in Fig. 7b). Letztere Substanz kann in 2n-Schwefelsäure durch n/10-Kaliumpermanganat zum

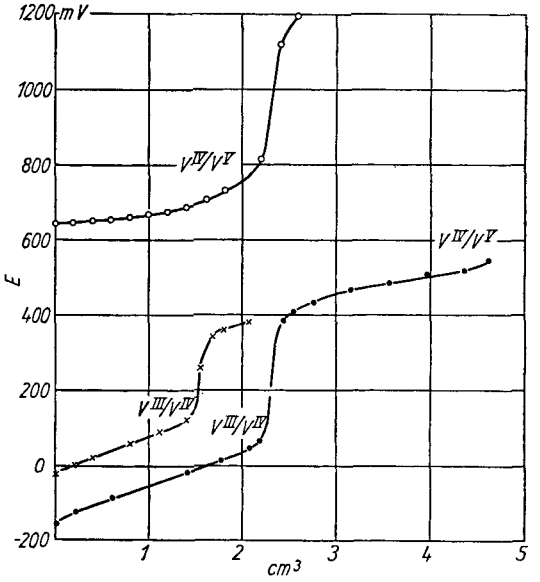


Fig. 7. Potentialkurven der oxydimetrischen Titration von Salicylaldehyd-aethylen-diimin-vanadinkomplexen

Abszisse: ccm Oxydationsmittel verbraucht.
Ordinate: gemessenes Potential E in mV gegen die Kalomelelektrode.

a) .——. Disulfato-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(III)-säure [II] in 40-proc. Essigsäure (p_H = 1,47) titriert mit Porphyrexid ($3 \cdot 10^{-4}$ m in demselben Lösungsmittel); t = 85° C.

b) ×——× Verbindung II in Methanol + 2n-Schwefelsäure (V/V; p_H = 0) titriert mit p-Benzochinon ($1 \cdot 10^{-3}$ m in dest. Wasser); t = 32° C.

c) o——o Oxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) [IIIa] in 2n-Schwefelsäure (p_H = 0) titriert mit n/10-$KMnO_4$; t = 28° C.

---

[27]) K. Wallenfels u. W. Möhle, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 924 (1943); D. Jerchel u. W. Möhle, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 591 (1944).

[28]) R. Kuhn u. W. Franke, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1528 (1935).

[29]) F. Daniels, Outlines of Physical Chemistry, 7. Aufl., 438, New York, 1943.

Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfat [V] oxydiert werden (Potentialverlauf in Fig. 7c).

Die Ergebnisse unserer Messungen sind, verglichen mit den Redoxpotentialen der anorganischen Vanadiumverbindungen und des Haemovanadins, in Tab. 2 zusammengestellt. Es fällt auf, daß beim Übergang des Vanadiums aus der anorganischen Bindung in die koordinative Bindung der synthetischen Komplexe die Redoxpotentiale um 0,16 V (V^{III}/V^{IV}) bzw. um 0,21 V (V^{IV}/V^{V}) positiver werden. Dies sagt aus, daß durch die koordinative Bindung die niederen Wertigkeitsstufen des Metalls stabilisiert werden.

Tab. 2

Vergleich der Redoxpotentiale von Vanadinkomplexen des Salicylaldehyd-aethylendiimins (Sad), von Haemovanadin und anorganischen Vanadiumsalzen

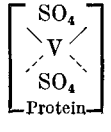
Redoxsystem	p_H	E_0 Volt gegen Normal-H-Elektrode bei 20°	Bemerkungen
Haemovanadin (V^{IV}/V^{V})	0,42	+1,20	zit. nach 4)
Oxo-sad-vanadin(IV)/Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfat	0	+0,93	titriert mit n/10-$KMnO_4$
	1,47	+0,76	„ „ Porphyrexid
VO_2^+/V^{5+}	0	+0,72	zit. nach 12)
Haemovanadin (V^{III}/V^{IV})	0,42	+0,65	zit. nach 4)
	3,0	+0,36	
Disulfato-sad-vanadin(III)-säure/Oxo-sad-vanadin(IV)	0	+0,33	titriert mit p-Chinon
	1,47	+0,20	„ „ Porphyrexid
V^{3+}/VO^{2+}	0	+0,17	zit. nach 12)
V^{2+}/V^{3+}	0	−0,13	

7. Die Aldimino-vanadinkomplexe als Modellsubstanzen für Komplextyp und Eigenschaften des Haemovanadins

Die zuvor beschriebenen Großringkomplexe des 3-, 4- und 5-wertigen Vanadiums haben sich als fruchtbare Modellsubstanzen erwiesen, um Einblicke in die Komplextypen und die Wertigkeiten des Haemovanadins und seiner Oxydationsprodukte zu gewinnen. Fast alle Eigenschaften des vanadiumhaltigen Blutfarbstoffes findet man in irgendeiner Form bei den verschiedenen synthetischen Aldimino-Komplexen wieder. Hierüber werden wir gemeinsam mit L. Califano und L. Wirth von der Zoologischen Station in Neapel

eingehend berichten[4]). Im folgenden seien nur die wichtigsten Ergebnisse kurz zusammengefaßt und damit die bei der Problemstellung dieser Arbeit aufgeworfenen Fragen beantwortet.

Die synthetische Disulfato-sad-vanadin(III)-säure [II] enthält wie die Vanadocyten von *Phallusia mamillata* zwei Moleküle Schwefelsäure je ein Atom Vanadium. Beide Komplexe dissoziieren in wäßriger Lösung, wobei entsprechend saure Reaktion auftritt (p_H 2—3), das Sulfat sich als Bariumsulfat nachweisen läßt und die Farbe vom Dissoziationsgrad abhängt. II zeigt, in schwachen Basen (z. B. Aethylendiamin) gelöst, einen ähnlichen Verlauf der Absorptionskurve im sichtbaren Spektralbereich wie das Haemovanadin in der Henze-Lösung. Beim Ansäuern der beiden rotbraunen Lösungen tritt Aufhellung der Farbe ein: Bildung der freien komplexen Vanadin(III)-Säure, die im Falle des Haemovanadins mit der Fällung einer vanadin-freien Proteinkomponente verbunden ist. Haemovanadin[30]) und II ergeben bei der potentiometrischen Titration zwei Potentialsprünge entsprechend den Oxydationsstufen V^{III}/V^{IV} und V^{IV}/V^{V}. Haemovanadin hat mit $E_0 = +0{,}65$ V (p_H 0,42) ein positiveres Redoxpotential als unsere synthetische Disulfato-sad-vanadin(III)-säure ($E_0 = +0{,}33$ V bei p_H 0), was mit der beobachteten geringeren Oxydationsempfindlichkeit gut übereinstimmt (vgl. Tab. 2). Der native vanadiumhaltige Blutfarbstoff enthält danach 3-wertiges Vanadium, das komplex in einer 3-basischen Disulfato-vanadin(III)-säure verankert erscheint. Verglichen mit der synthetischen Säure II ist die Aldiminogruppierung durch einen Komplexbildner von Proteinnatur ersetzt (Formel X, $(R)^{3+} = 3\,H^+$). Der dissoziierbare Wasserstoff ist wahrscheinlich salzartig durch die beim Ansäuern der Henze-Lösung irreversibel gefällte Proteinkomponente gebunden: in Formel X: $(R)^{3+} = (R'—(NH_3)_3)^{3+}$ bzw. $(R''—H(NH_3)_2)^{3+}$ bzw. $(R'''—H_2(NH_3))^{3+}$.



[X]

Das grüne und das blaugrüne Präzipitat, die aus der deproteinierten sauren Henze-Lösung unter Sauerstoffaufnahme mit Natriumbicarbonat bzw. mit Ammoniak und Pyridin im neutralen p_H-Bereich fallen, sind schwefelfrei. Sie enthalten wie das aus der Disulfato-sad-vanadin(III)-säure durch Luftoxydation gebildete

[30]) Vgl. die Messung des Redoxpotentials bei E. Boeri, Arch. Biochem. Biophysics **37**, 449 (1952) und deren Diskussion bei [4]).

Oxo-sad-vanadin(IV) [IIIa) 4-wertiges Vanadium[4]). Hiermit stimmen die magnetische Suszeptibilität, die Farbe des grünen Präzipitates und die Schwerlöslichkeit in Wasser überein. Im blaugrünen Präzipitat ist wahrscheinlich Pyridin an die freie sechste Koordinationstelle des Vanadiums getreten und dadurch die blaugrüne Farbe bedingt.

Der Verlauf der Absorptionskurve des in saurer Lösung an Luft oxydierten Haemovanadins (blaue Henze-Lösung) ähnelt im sichtbaren Spektralbereich der des Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfat [V], welches ebenfalls blau und wasserlöslich ist.

Wir haben gezeigt, daß unter zellmöglichen Bedingungen (neutrales bis schwachsaures p_H) Vanadat von der komplexbildenden Aldiminobase Ia entweder unter Bildung von Di-[oxo-sad-vanadin(V)]-diammoniumdivanadat [VII] oder von Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydroxyd [VIII] aufgenommen wird. Ersteres geht in Gegenwart von Schwefelsäure in die obengenannte Verbindung V, letzteres unter reduzierenden Bedingungen in das Oxo-sad-vanadin-(IV) [IIIa] über. Vergegenwärtigen wir uns, daß in den Blutzellen saures, im Blutplasma neutrales bis schwach alkalisches Milieu vorherrscht, so können diese Reaktionen wohl als Modelle für den Mechanismus der Aufnahme des Vanadiums aus dem alkalischen Meerwasser über das Plasma in die Vanadocyten dienen.

8. Beschreibung der Synthesen

a) Disulfato-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(III)-säure [II]

Man löst 3,0 g (0,01 Mol) Sulfatovanadin(III)-säure, dargestellt aus Vanadylsulfat-dihydrat durch elektrolytische Reduktion[19]), in 80 ccm frisch dest. Dimethylformamid (Sdp. 42—46°/12) warm auf. Dazu fügt man eine Lösung von 3,0 g (0,011 Mol) Disalicylal-aethylendiamin[18]) in 30 ccm Dimethylformamid und erwärmt das Gemisch unter Durchleiten von sauerstoff-freiem Stickstoff 90 Min. auf 110°. Nach dem Abkühlen trennt man die rotbraune Lösung von etwas, durch Verseifung aus dem Lösungsmittel gebildeten Ammoniumsulfates über eine Jena-Glasnutsche G 2 innerhalb von 3 Min. ab, um Verluste durch Oxydation einzuschränken. Dann wäscht man mit 30 ccm Dimethylformamid nach und dampft das Filtrat alsbald i. V. ein: bei 65° bis zur beginnenden Kristallisation, dann bei 100° unter Leiten von Stickstoff durch die Kapillare, bis zur Trockne. Den schwarzbraunen Rückstand kocht man, wieder unter Stickstoff, 20 Min. am Rückfluß mit trockenem Chloroform aus, wobei überschüssiges Salicylaldehyd-aethylendiimin und evtl. gebildete grüne Oxydationsprodukte [Vanadin(IV)-Komplex] entfernt werden. Man trennt den rein dunkelbraunen Vanadin(III)-Komplex von der Chloroformlösung (Jena-Glasnutsche G 1), wäscht mit 50 ccm trockenem, kaltem Chloroform und trocknet sofort über Diphosphorpentoxyd (100°, 1—2 Torr). Ausbeute 3,9 g (= 76% d. Th.) schwarzbraune, im durchfallenden Licht gelbbraune, verfilzte Stäbchen, die an absolut trockener Luft tagelang beständig sind, in feuchter Luft alsbald unter Grünfärbung und Freiwerden von Schwefelsäure zerfließen.

$C_{16}H_{17}O_{10}N_2S_2V$ (512,3)	Ber.	C 37,54	H 3,35	N 5,47	S 12,49	V 9,94
	Gef.	» 37,24	» 4,28	» 5,56	» 12,08	» 9,76

Die Disulfato-sad-vanadin(III)-säure ist unlöslich in schwach polaren oder unpolaren Lösungsmitteln, wie Äther, Benzol, Chloroform; löslich in Wasser und Methanol mit brauner Farbe. Verd. Säuren lösen, abhängig vom p_H, mit mehr oder weniger gelber Farbe; Basen, wie Aethylendiamin und stark verd. Pyridin, mit dunkelbrauner Farbe. Konz. Salzsäure entfärbt und hydrolysiert.

Konz. Schwefelsäure löst zunächst mit tiefblauer Farbe [Vanadin(V)-Komplex], dann tritt Zersetzung ein. Auch gegen Alkalien (Na-Bicarbonat, 2n-Soda, n/10-NaOH) ist der Komplex empfindlich.

b) Oxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) [IIIa]

1. Aus Vanadylsulfat-dihydrat und Disalicylal-aethylendiamin. 5,4 g (0,02 Mol) Disalicylal-aethylendiamin[18]) werden in 30 ccm frisch destill. Dimethylformamid warm gelöst und zu einer entsprechenden Lösung von 3,9 g (0,022 Mol) rein blauem Vanadylsulfat-dihydrat, dargestellt aus Vanadinpentoxyd mittels Schwefeldioxyd[31]), in 80 ccm siedendem Dimethylformamid gegeben. Um Luftoxydation zur 5-wertigen Stufe zu vermeiden, empfiehlt es sich, die Umsetzung unter Stickstoff bei 110° in 3 Stunden durchzuführen. Nach dem Abkühlen wird, wie unter a) beschrieben, von Nebenprodukten abfiltriert und das Filtrat i. V. bei 65—100° vom Lösungsmittel befreit. Den tiefgrünen, halbfesten Rückstand löst man in 1—1,5 l siedendem Methanol, filtriert und läßt im Kühlschrank kristallisieren. Ausbeute bis 5,7 g (= 77,5% d. Th.) an IIIa; large, dunkelgrüne Nadeln, die bei 100° (P_2O_5; 12 Torr) das addierte Methanol unter Aufhellung der Farbe verlieren. Die Lösungsverhältnisse entsprechen den von P. Pfeiffer und Mitarbeitern[17]) angegebenen. Analysiert wurde die methanolfreie Verbindung.

$C_{16}H_{14}O_3N_2V$ (333,2)	Ber.	C 57,66	H 4,24	N 8,41	V 15,29
	Gef.	» 57,45	» 4,25	» 8,41	» 14,87

2. Aus Disulfato-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin-(III)-säure [II] durch Luftoxydation. 1 g des braunen, nach 8a) dargestellten Vanadin(III)-Komplexes löst man in 75 ccm handwarmem, destill. Wasser, filtriert und läßt entweder einen Tag an der Luft stehen oder durchlüftet. Dabei kristallisiert das in Wasser unlösliche Oxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) in grünen Nädelchen aus. Die abgesaugte, mit wenig kaltem Methanol gewaschene Substanz ist analysenrein. Ausbeute 0,6 g (= 92% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_3N_2V$ (333,2)	Ber.	C 57,66	H 4,24	N 8,41	V 15,29
	Gef.	» 58,00	» 4,62	» 8,45	» 14,96

3. Aus Ammonium-metavanadat und Disalicylal-aethylendiamin. Zu einer Lösung von 1,07 g (0,004 Mol) Disalicylal-aethylendiamin[18]) in 10 ccm Dimethylformamid werden 1,05 g (0,009 Mol) nach Baker, Zimmerman und Maxson[32]) bereitetes Ammoniummetavanadat gegeben und 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dabei entweichen Ammoniak (braune Fällung mit Neßlers Ragens), Kohlendioxyd (Fällung von $BaCO_3$ aus Barytwasser) und Dimethylamin (violette Farbreaktion mit Tetrachlor-p-benzochinon in Alkohol + Natriumacetat)[33]). Die dunkelgrüne Lösung filtriert man noch heiß über eine Jenaer Glasnutsche G3 von unumgesetztem Vanadinsalz ab und läßt im Kühlschrank

[31]) L. Vanino, Handb. d. präparativen Chemie, 3. Aufl., **1**, 677, Enke, Stuttgart 1925.

[32]) R. H. Baker, H. Zimmerman u. R. N. Maxson, Inorg. Syntheses **3**, 117 (1950).

[33]) L. Tsalapatani, Bul. Soc. Ştiinţe Bucuresci **16**, 167 (1907), zit. nach C. **1908**, I, 299.

kristallisieren. Innerhalb 3 Stunden haben sich 0,45 g (= 33,5% d. Th.) von den grünen Nadeln des Oxo-salicyl-aldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) abgeschieden.

$C_{16}H_{14}O_3N_2V$ (33,2)	Ber.	C 57,66	H 4,24	N 8,41	V 15,29
	Gef.	» 57,13	» 4,53	» 8,12	» 15,28

4. Aus Vanadinpentoxyd und Disalicylal-aethylendiamin. 26,8 g (0,1 Mol) Schiffsche Base[18]) löst man warm in 200 ccm Dimethylformamid, fügt 19,8 g (0,21 Mol) Vanadinpentoxyd hinzu und erhitzt 7 Stunden am Rückfluß zum Sieden. Bei der Umsetzung entweichen Kohlendioxyd und Dimethylamin; isoliert als Hydrochlorid vom Schmp. 170°[34]). Die tiefgrüne Lösung saugt man von überschüssigem Vanadinpentoxyd heiß ab und stellt das Filtrat, ohne einzuengen, im Kühlschrank zur Kristallisation auf. Im Laufe von 2–3 Stunden haben sich 27,3 g (82% d. Th.) dunkelgrüne Nadeln von IIIa abgeschieden, die aus Methanol umkristallisiert werden.

$C_{16}H_{14}O_3N_2V$ (333,2)	Ber.	C 57,66	H 4,24	N 8,41	V 15,29
	Gef.	» 57,27	» 4,60	» 8,49	» 14,44

c) Oxo-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(IV) [IIIb]

1. Aus Vanadylsulfat-dihydrat und Disalicylal-propylendiamin. 2,8 g (0,01 Mol) Disalicylal-propylendiamin (Schmp. 120°), welches entsprechend dem Disalicylal-aethylendiamin[18]) aus Salicylaldehyd und Propylendiamin bereitet wurde, ergaben in 20 ccm Dimethylformamid mit 1,95 g Vanadylsulfat-dihydrat[31]) in 40 ccm desselben Lösungsmittels unter den bei 8b) 1. angegebenen Bedingungen umgesetzt, 2,5 g Rohprodukt. Aus Chloroform umkristallisiert und bei 65° (P_2O_5, 3 Torr) getrocknet, erhält man die Substanz IIIb in schönen grünen Nädelchen.

$C_{17}H_{16}O_3N_2V$ (347,3)	Ber.	N 8,07	V 14,67
	Gef.	» 8,58	» 14,04

2. Aus Disalicylal-propylendiamin und Sulfato-vanadin(III)-säure. 2,8 g (0,01 Mol) Disalicylal-propylendiimin löst man in 15 ccm Dimethylformamid, versetzt mit 2,8 g Sulfato-vanadin(III)-säure-hexahydrat[19]) in 20 ccm desselben Lösungsmittels, erhitzt 1 Stunde unter Stickstoff auf 110°, filtriert rasch durch eine Jenaer Glasnutsche G3 und dampft das Lösungsmittel i. V. unter Stickstoff ab. Aus dem braunschwarzen Rückstand der Disulfato-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(III)-säure bereitet man eine gesättigte methanolische Lösung und läßt diese einen Tag an der Luft stehen. Es haben sich dann 1,4 g (38% d. Th.) von den grünen Nadeln des Oxo-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(IV) abgeschieden, deren Menge sich durch Einengen der methanolischen Mutterlauge noch vermehren läßt. Es wird aus Methanol umkristallisiert und bei 100° (P_2O_5, 12 Torr) getrocknet.

$C_{16}H_{14}O_3N_2V$ (347,3)	Ber.	N 8,07	V 14,67
	Gef.	» 8,44	» 15,01

d) Dihydroxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-hydrogensulfat [V]

1. Aus Oxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(IV) durch Luftoxydation. Aus 19 g (0,1 Mol) Vanadylsulfat-dihydrat[31]) und 27 g Disalicylal-aethylendiimin[18]) in je 150 ccm Dimethylformamid bereitet man durch 7-stündiges Erhitzen auf 110° das Oxo-sad-vanadin(IV) [IIIa] in Lösung. Die

[34]) L. Wagner, Z. Krystallogr., Mineralog., Petrogr., Abt. A **43**, 148 (157) (1907).

im Zuge der Darstellung zunehmende Blaufärbung verstärkt sich durch Einleiten von Luft bei Raumtemperatur. Nach 12 Stunden wird der Luftstrom abgestellt, die tiefblaue Lösung filtriert und i. V. bei 65—100° vom Lösungsmittel befreit. Den halbfesten Rückstand kocht man zur Entfernung von nichtoxydiertem Oxo-sad-vanadin (IV) und unumgesetzter Schiffscher Base so oft mit Chloroform aus, bis dieses nicht mehr gefärbt ist. Das rohe zurückbleibende Kristallisat löst man in 500 ccm warmem, absolutem Methanol, filtriert und engt zur Kristallisation auf etwa $^1/_{10}$ des Volumens ein. Im Kühlschrank scheiden sich 8,0 g (= 18% d. Th.) des Dihydroxo-sad-vanadin (V)-hydrogensulfat in schwarzblauen, bei Durchsicht blaugrünen Stäbchen ab, die über Diphosphorpentoxyd bei 100° (12 Torr) getrocknet werden. Die Substanz ist hygroskopisch.

$C_{16}H_{17}O_8N_2SV$ (448,3)	Ber.	C 42,87	H 3,82	N 6,25	S 7,15	V 11,36
	Gef.	» 42,83	» 4,15	» 6,24	» 7,14	» 11,15

Der Komplex ist löslich in hydrophilen Lösungsmitteln (Wasser, Alkohole, Dimethylformamid), in Eisessig und verd. Säuren. Er löst sich nicht in Äther, Chloroform, Aceton und Benzol, ist äußerst alkali-empfindlich, auch gegen Pyridin, aber stabil gegen konz. Salzsäure. In wäßriger Lösung mit festem, oxydfreiem Calciumcarbonat behandelt, wird das Säureanion gegen OH ausgetauscht. Die unbeständige, rasch ausbleichende Base VIII findet sich, an Calciumcarbonat und Calciumsulfat adsorbiert, beim Zentrifugieren im Sediment wieder. Sie kann in Chloroform aufgenommen, daraus jedoch nicht ohne Zersetzung kristallisiert werden. Beim Schütteln der blauen chloroformischen Lösung (λ_{max} 264, 294, 572 mμ) mit 2n-Schwefelsäure findet Rückumwandlung in das Dihydroxo-sad-vanadin (V)-hydrogensulfat statt, welches sich wieder in der wäßrigen Phase löst (λ_{max} 252, (290), 572 mμ in 2n-H_2SO_4).]

2. Aus Disulfato-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(III)-säure mittels Benzoylperoxyd. 0,5 g der nach 8a) dargestellten Disulfatosäure [II] werden in 250 ccm kaltem Methanol gelöst, filtriert und 0,8 g Benzoylperoxyd in 10 ccm Äther hinzugegeben. Die Lösung färbt sich sofort grün, dann blauviolett. Nach eintägigem Stehen bei Raumtemperatur fügt man weitere 300 ccm gewöhnlichen Äther zu. Innerhalb der folgenden zwei Tage kristallisieren 50 mg dunkelblaue, grün durchschimmernde Nadeln, deren Zusammensetzung mit dem unter 1. beschriebenen Komplex V identisch ist.

$C_{16}H_{17}O_8N_2SV$ (448,3)	Ber.	N 6,25	S 7,15	V 11,36
	Gef.	» 6,16	» 7,26	» 11,36

e) Dihydroxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-metavanadat [VI]

13,4 g (0,05 Mol) Disalicylal-aethylendiamin[18]) und 10,9 g (0,06 Mol) Vanadinpentoxyd (puriss.) werden in 400 ccm Eisessig 8 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert von unumgesetztem Vanadinpentoxyd ab, engt die violettblaue Lösung i. V. auf 30—50 ccm ein, versetzt mit 1 l Aceton und überläßt im Kühlschrank der Kristallisation. Erhalten wurden nach Absaugen und Waschen mit reichlich Aceton 9,6 g (= 42,5% d. Th.) schwarzviolette Nädelchen, die im durchfallenden Licht d unkelgrün aussehen. Aus den eingeengten Mutterlaugen gewinnt man noch mehr.

$C_{16}H_{16}O_7N_2V_2$ (450,2)	Ber.	C 42,70	H 3,58	N 6,22	V 22,63
	Gef.	» 42,47	» 3,54	» 6,30	» 22,84

Die Substanz ist löslich in Methanol mit rotvioletter, in Eisessig, verd. Schwefelsäure und verd. Salzsäure mit blauvioletter Farbe; unlöslich in Dimethylformamid, Chloroform, höheren Alkoholen, Aceton und Wasser. Alkalien entfärben

unter Zerstörung. Bei tagelangem Stehen in wäßrigem Methanol scheidet sich Vanadinpentoxyd aus. Aus der mit Wasser versetzten blauvioletten Restlösung geht jetzt ein violettblauer Komplex in Chloroform (Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydroxyd mit λ_{max} 264, 294, 572 mμ) und daraus mit 2n-Schwefelsäure in die saure wäßrige Phase (Dihydroxo-sad-vanadin(V)-hydrogensulfat mit λ_{max} 252, (290), 572 mμ).

f) Di-[oxo-salicylaldehyd-aethylendiimin-vanadin(V)-] di-ammonium-divanadat [VII]

Eine kalt gesättigte Lösung von 0,5 g (0,0045 Mole) Ammoniummeta-vanadat[32]) in Wasser wird mit 1,06 g (0,004 Mole) Disalicylal-aethylendiamin[18]) in soviel Dimethylformamid (etwa 60 ccm) versetzt, daß die Base gelöst bleibt. Man neutralisiert tropfenweise mit 2n-Essigsäure, wobei sich der Ansatz grün färbt und läßt einige Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die ausgeschiedenen, in der Aufsicht rechteckigen, rein olivgrünen Kristalle (0,55 g = 23% d. Th.) werden mit Wasser und Methanol gut gewaschen. Sie sind in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich. Pyridin und Alkalien zerstören. Die Substanz wurde bei 100°/12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{32}H_{36}O_{13}N_6V_4 \cdot C_3H_7NO_2$ (1062,8)	Ber.	C 42,95	H 4,75	N 10,55	V 19,14
	Gef.	» 43,59	» 4,68	» 10,65	» 19,72

Beim Erhitzen mit 2n-Natronlauge entweichen Ammoniak und Dimethylamin, die nebeneinander, ersteres mit Neßlers Reagens (braune Fällung), letzteres an seiner violetten Farbreaktion mit Tetrachlor-p-benzochinon in Alkohol+Natriumacetat[33]) erkannt werden können.

g) Dihydroxo-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(V) hydroxyd [IX]

Die Substanz entstand aus Oxo-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(IV) (s. unter 8c) bei 14-tägigem Stehen der gesättigten methanolischen Lösung (etwa 200 mg Verbindung je 200 ccm Lösungsmittel) an Luft in Gegenwart von $^1/_{10}$ des Volumens Diäthyläther. Es kristallisierten 30 mg mehrere mm lange schwarzblaue Nadeln aus, die in durchfallendem Licht violette Farbe hatten.

$C_{17}H_{19}O_5N_2V$ (382,3)	Ber.	C 53,41	H 5,01	N 7,33	V 13,33
	Gef.	» 52,77	» 5,38	» 7,71	» 12,83

Die Base ist leicht löslich in Methanol, Chloroform und verd. Säuren; wenig löslich in Wasser, worin sie beim Erwärmen entfärbt wird. In 2n-Schwefelsäure und Methanol (V/V) aufgenommen, findet beim Einleiten von Schwefeldioxyd rasch Reduktion zum grünen Oxo-salicylaldehyd-propylendiimin-vanadin(IV) statt (λ_{max} = 240, 277, 360, 567 mμ in Methanol).

N-Acyl-Imidazole als energiereiche Acylverbindungen

Von *Theodor Wieland* und *Günter Schneider**)

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Frankfurt am Main)

(Eingegangen am 14. Februar 1953)

(Mit 3 Figuren im Text)

Die Erkenntnis von der bedeutsamen Rolle energiereicher Bindungen für die synthetischen Prozesse der lebenden Zelle hat mit dem Befund ihren Anfang genommen, daß der enzymatische Aufbau der Stärke und des Glykogens die in 1-Stellung phosphorylierte Glukose (Cori-Ester) benützt, bei deren Kondensation zum Polysaccharid das energieärmere Ion des freien Phosphats zugunsten der Synthesearbeit frei wird[1]). Da man bei Modellreaktionen zur biologischen Peptid-Synthese die Notwendigkeit der Mitwirkung von ATP erkannt hat[2]), lag es nahe, auch hierbei die Beteiligung einer energiereichen Phosphatbindung, sei es als Anhydrid an der Carboxylgruppe oder als Phosphorsäureamid an der Aminogruppe von Aminosäuren oder Peptiden, zu vermuten. Diese Doktrin dürfte aber durch die Auffindung eines weiteren Typs einer energiereichen Bindung bei biochemischen Reaktionen, nämlich der S-Acyl-Verknüpfung[3]), eine Erschütterung erfahren haben, da man jetzt auch an S-Aminoacyl-verbindungen als aktivierte Bausteine für die Biosynthese der Peptide denken durfte[4]). Darüber darf man aber u. E. den Blick für andere Aktivierungsarten der Protein- und anderer Naturstoff-Bausteine nicht verlieren. Mustert man die in der Zelle vorhandenen Möglichkeiten einer energiereichen Acylbindung, so kommen außer den Substitutionen eines sauren H-Atoms der Phosphorsäure oder einer Thiolgruppe durch einen Acylrest noch die am Sauerstoff verknüpften Acylverbindungen von Carbonsäuren (Anhydride), Phenolen, Enolen und Lactimen oder die am Stickstoff verknüpften, ein acides H-Atom substituierenden N-Acyl-verbindungen eines Diketopiperazins, Peptids, Purins (Nucleinsäuren) oder Imidazols in Frage.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, zunächst die letztgenannte Bindungsart, die einer Acylgruppe an das eine N-Atom des Imidazolrings, im Hinblick auf die Aminolysierbarkeit solcher Verbindungen

*) Teil der Dissertation von G. Schneider, Frankfurt am Main, **1953**.

[1]) W. Kiessling, Biol. Zbl. **302**, 50 (1939); G. T. Cori und C. F. Cori, J. biol. Chemistry **131**, 397 (1939).

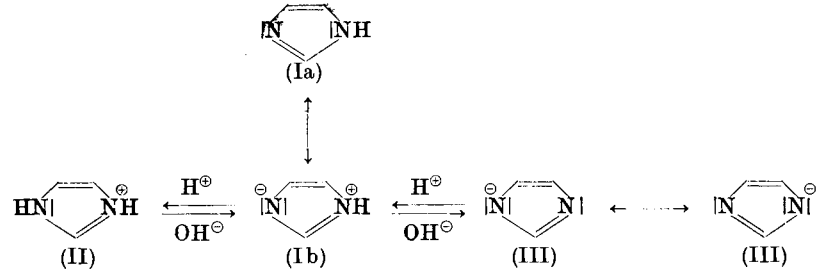
[2]) Vgl. Th. Wieland, Angew. Chem. **63**, 14 (1951).

[3]) F. Lynen, E. Reichert und L. Rueff, Liebigs Ann. Chem. **574**, 1 (1951).

[4]) Th. Wieland und W. Schäfer, Angew. Chem. **63**, 146 (1951).

etwas näher zu untersuchen, da man im Histidin einen weit verbreiteten Naturstoff vor sich hat.

Das Imidazol mit seiner zur symmetrischen Elektronenverteilung herausfordernden Struktur besitzt bekanntlich (nicht sehr starke) basische Eigenschaften, da ein Elektronenpaar eines N-Atoms an der „aromatischen" Resonanz des Kernes nicht beteiligt, also frei ist (Ia) und ein Proton zum Imidazoliumkation (II) addiert, sowie schwach sauren Charakter, der sich in der Bildung schwer löslicher Metallsalze (mit $Hg^{\cdot\cdot}$, $Ag^{\cdot}$, $Pb^{\cdot\cdot}$, mit $Cu^{\cdot\cdot}$:Komplex) äußert und für dessen Zustandekommen die gegenüber der neutralen Molekel günstigeren Resonanzbedingungen des Anions (III) verantwortlich sind, das sich aus einer leichter dissoziierenden Grenzform (Ib) bildet. Man hat es hier also mit einer amphoteren Verbindung zu tun.



Die Acidität des Imidazoliumkations (II) (und damit die Basizität von I) gibt sich im p_{K_1}-Wert von etwa 7,0, wo 50% der Verbindung als Kation vorliegen, als mittelstark zu erkennen. Beim Histidin und einigen Peptiden ist der analoge Wert 6,0 und kleiner; dort sind also die basischen Eigenschaften noch weniger ausgeprägt[5]). Über die 2. Dissoziationskonstante des Imidazols und seiner Derivate (I ⇄ III) sind uns keine Daten bekanntgeworden. Um einen orientierenden Überblick zu erhalten, haben wir die Ionophorese auf Filtrierpapier[6]) herangezogen, und die Wanderungsgeschwindigkeit von Imidazol und Histidin und dessen N-Benzoylverbindung bei verschiedenen p_H-Werten im Vergleich zu einer ungeladenen, leicht nachweisbaren Verbindung bestimmt. Zu diesem Zweck verwendeten wir Hippursäurenitril, das mit

[5]) Werte aus E. J. Cohn und J. T. Edsall, Proteins, Amino-Acids, and Peptides as Ions and Dipolar Ions, Reinhold Publishing Corp., New York, N. Y. (1943).
[6]) Th. Wieland und E. Fischer, Naturwissenschaften **35**, 29 (1948).

Zimtaldehyd/HCl eine intensive Gelbfärbung gibt. Es zeigte sich, daß diese einfache Methode in bequemer Weise größenordnungsmäßige Aussagen über die fraglichen Dissoziationskonstanten gestattet. Trägt man die gegen die ungeladene Verbindung korrigierten Wanderungsstrecken der untersuchten Verbindungen nach konstantem Stromdurchgang gegen die p_H-Werte der Elektrolytlösung auf, wie das in Fig. 1 geschehen ist, so resultieren Kurven, aus deren Knickpunktlagen Aussagen über die vorliegenden Ladungszustände gemacht werden können. So sieht man beim Imidazol (Kurve A) einen Knickpunkt bei $p_H \sim 7{,}5$, von dem nach mehr alkalischen Werten die Verbindung isoelektrisch neutral vorliegt (Ia) und im elektrischen Feld nicht mehr wandert, was mit dem p_{K_1}-Wert von 7,0 in Übereinstimmung steht, während sie im sauren Bereich als Kation (II) wandert. Ein zweiter Knickpunkt gibt sich für dieselbe Verbindung bei $p_H \sim 12{,}5$ zu erkennen. Im stärker alkalischen Bereich wandert sie zur Anode (III), so daß der p_{K_2}-Wert für die zweite, saure Dissoziation etwa bei 13 liegen dürfte. Beim Histidin (Kurve B) fällt der erste Knickpunkt mit dem isoelektrischen Punkt der Aminosäure zusammen ($\sim p_H$ 7), und auch hier erkennt man bei kleinerer H^+-Konzentration ($p_H > 12{,}5$) an der schnelleren Wanderung zur Anode die saure Natur des Imidazolkerns. Kurve C spiegelt das Verhalten von N-Benzoyl-histidin wider. Beim sauren p_H wandert die Verbindung als Kation; die im Vergleich zum Histidin reduzierte Strecke rührt von ihrem höheren Molekulargewicht her. Setzt man Alkali zu, so beobachtet man von $p_H \sim 5{,}5$ an die Entladung des kationischen Anteiles an der langsameren Wanderung, welche bei $p_H \sim 6{,}5$ (isoelektrischer Punkt) in eine anodische Wanderung übergeht. Von p_H 8 ab wandert die Verbindung als Carboxylat-anion, und auch

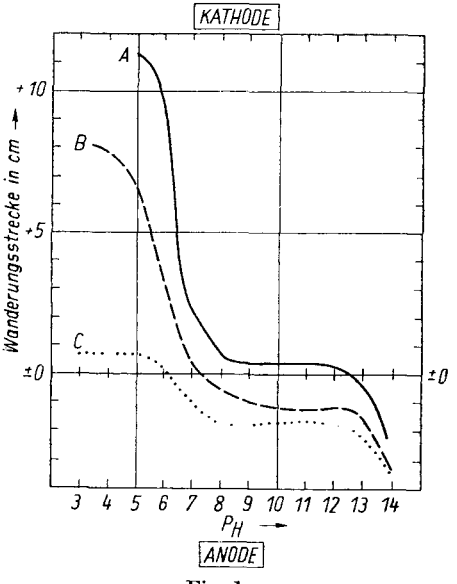


Fig. 1

Papier-elektrophoretisches Verhalten einiger Imidazole bei versch. p_H.

A = Imidazol ——————
B = Histidin — — — —
C = N-Benzoylhistidin .....

hier ist bei p_H 12,5 die zusätzliche negative Ladung des Imidazolium-anions zu erkennen.

Die Tendenz zur Ausbildung des resonanzstabilisierten Anions beherrscht die Reaktionen von Derivaten des Imidazols, bei welchen das Wasserstoffatom des einen N-Atoms durch einen Acylrest substituiert ist. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß alle Acylimidazole durch Alkali leicht aufgespalten werden, was ihre Darstellung recht schwierig gestaltet. Dazu kommt, daß die Schotten-Baumann-Reaktion leicht in nicht vorherzusehender Weise zur Aufspaltung des Ringes führt[7]), so daß die Einführung des Acylrestes auf eine noch mildere Art zu geschehen hat.

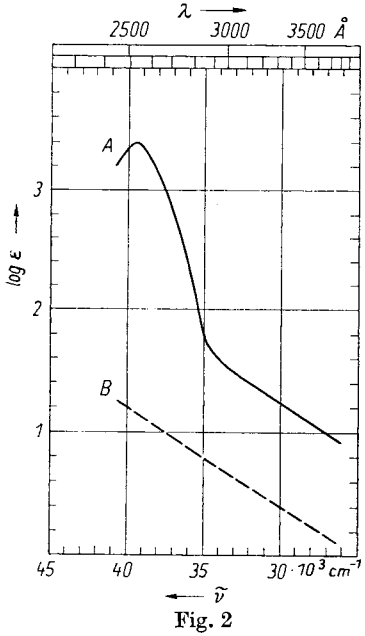


Fig. 2
UV-Spektren von N-Acetylimidazol (A) und Imidazol (B) in Tetrahydrofuran
A – – – B .....

Vom Imidazol selbst ist ein N-Benzoylderivat vor 40 Jahren durch Reaktion von 2 Mol der Base mit 1 Mol Benzoylchlorid in Äther als eine gegen Luftfeuchtigkeit empfindliche Substanz bereitet worden[8]). Vom selben Autor wurde später auch der am Imidazolring benzoylierte Methylester des N-Benzoylhistidins dargestellt[9]). Die Bereitung von N-Acetylverbindungen scheint bisher an der noch größeren Labilität des Acetyl- gegenüber dem Benzoyl-rest gescheitert zu sein. Vor längerer Zeit hatten B. Oddo und F. Ingraffia[10]) vergeblich versucht, N-Acetyl-imidazol aus 1 Mol Imidazolyl-MgX durch Erhitzen im geschlossenen Rohr mit 2 Mol Acetylchlorid zu bereiten. Erst vor kurzem, nachdem unsere Versuche bereits zum Abschluß gelangt waren, ist die Verbindung von J. H. Boyer[11]) aus Imidazol durch Acetylieren mit Isopropenylacetat dargestellt worden. Wir konnten das N-Acetylimidazol durch Übertragung der von Gerngroß für die Benzoylverbindung beschriebenen Methode erhalten. Aus dem organischen Lösungsmittel scheidet sich nach dem Einengen die Verbindung kristallin ab. Sie erwies sich, wie erwartet, als sehr wasserempfindlich und konnte

[7]) E. Bamberger und B. Berlé, Liebigs Ann. Chem. **273**, 342 (1892).
[8]) O. Gerngroß, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1912 (1913).
[9]) O. Gerngroß, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **108**, 50 (1920).
[10]) Gazz. chim. ital. **61**, 446 (1931).
[11]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 6274 (1952).

nur bei Vermeidung von Feuchtigkeit aus Benzol rein gewonnen werden. Sie ist in Wasser gut löslich, hat aber in diesem Lösungsmittel nicht lange Bestand. Eine frisch bereitete wäßrige Lösung gibt nach Zusatz einer Lösung von $NH_2OH \cdot HCl$ in 50-proc. wäßrigen Pyridin und Ansäuern die kirschrote Hydroxamsäurefärbung mit Ferrichlorid; aus der zeitlichen Verfolgung der Intensitätsänderung dieser in Abständen angestellten Farbreaktion läßt sich die Hydrolysegeschwindigkeit ersehen, die in essigsaurer Lösung kleiner als in alkalischer ist. In n/10-methanol. Essigsäure war sie bei Einsatz von 10^{-3} Mol nach 3 Stunden, in bicarbonatalkalischer Lösung nach 1 Min. nicht mehr wahrnehmbar.

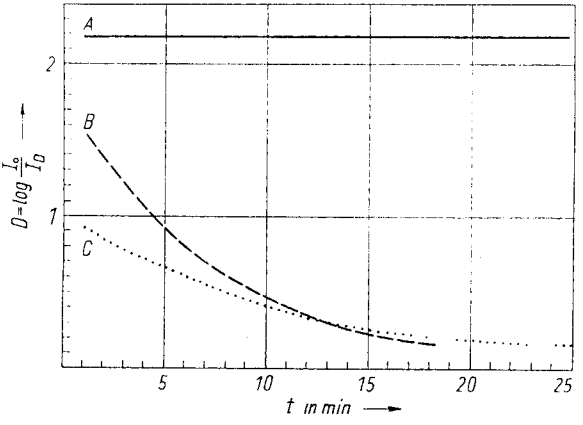


Fig. 3

Optische Verfolgung der Spaltung von N-Acetylimidazol bei 255 mμ, 20°.

Einfacher in der Ausführung und exakter zur Verfolgung des Spaltungsverlaufs solcher acylierter Imidazole ist ihre Beobachtung im UV-Licht. Es hat sich nämlich gezeigt, daß N-Acetyl-imidazol, ähnlich wie andere energiereiche Acetylverbindungen [Acetylchlorid, Acetanhydrid S-Acetyl-Coenzym-A[12]) oder S-Acetyl-Glutation (eigene Versuche)] im UV-Licht eine starke Absorption, jedoch schon bei größerer Wellenlänge (255 mμ), aufweist (Fig. 2, Kurve A), die man beim Imidazol (Fig. 2, Kurve B) nicht beobachtet.

Die zeitliche Verfolgung ihrer Abnahme gestattet eine zuverlässige Messung der Geschwindigkeit der durch verschiedene Reagenzien bewirkten Acylabspaltung. Wir haben damit die Empfindlichkeit von N-Acetylimidazol gegen Wasser, NH_4OH und HCl untersucht und folgendes gefunden:

[12]) F. Lynen, Vortr. auf der G.D.Ch.-Hauptvers. Köln, Sept. 1952.

In absolutem Tetrahydrofuran ist Acetylimidazol unbegrenzt beständig. Setzt man zu dieser Lösung tropfenweise Wasser zu, so beobachtet man selbst bei einem Wassergehalt von 60 Vol% bei Zimmertemperatur keine merkbare Hydrolyse.

Gegen NH_3 ist die Verbindung in Tetrahydrofuran in Abwesenheit von Wasser sehr beständig (Fig. 3, Kurve A). Es ist schwer erklärlich, warum im trockenen Lösungsmittel keine Aminolyse einsetzt. Vielleicht liegt im unpolaren Tetrahydrofuran zu wenig der polarisierten, zur elektrophilen Addition fähigen Grenzform des Acylkörpers vor $\left[\mathrm{Im{-}\overset{\oplus}{C}{-}CH_3}\right]$ ($\underline{O}^{\ominus}$). Setzt man zu dem reaktionslosen System außer den schon zugesetzten 1,3 Vol% konz. NH_4OH nur 19 Vol% Wasser zu, so kommt es zur rapiden Spaltung der Verbindung (Fig. 3, Kurve B), wobei Acetamid als Spaltprodukt zwar nicht isoliert, aber auf Grund analoger Befunde bei der Spaltung mit Anilin mit großer Sicherheit angenommen werden kann. Die Halbwertszeit errechnet sich zu etwa 4,5 Min.

Ein Zusatz von 1,3 Vol% 2n-HCl zu einer ebenfalls $9{,}9 \cdot 10^{-4}$ molaren Lösung von N-Acetylimidazol in Tetrahydrofuran wirkt bei Zimmertemperatur ebenfalls spaltend (Fig. 3, Kurve C); die Halbwertszeit ist mit 7,4 Min. wesentlich größer als die bei der Spaltung mit wäßrigem Ammoniak.

Die aromatisch substituierten Verbindungen desselben Typs zeigen leider im gleichen Spektralbereich eine so starke Grundabsorption, daß ihr Zerfall nach dieser Methode nicht gemessen werden konnte.

Die extreme Alkaliempfindlichkeit von N-Acetylimidazol bewirkt, daß es schon mit wäßriger acetatgepufferter Diazobenzolsulfonsäurelösung momentan kuppelt, so daß dieser Nachweis zu einer quantitativen Verfolgung des Hydrolyseverlaufs nicht herangezogen werden konnte.

Es wurde nun versucht, Derivate des Histidins zu erhalten, bei denen ein Acylrest am Imidazolring in energiereicher Weise gebunden ist. Eine Verbindung dieses Typs, nämlich den Dibenzoyl-l-histidinmethylester hat bereits O. Gerngroß[13]) beschrieben[14]). Diese Verbindung wurde erhalten, als man 2 Mol N-Benzoyl-l-histidinmethylester mit 1 Mol Benzoylchlorid in Benzol mehrere Stunden

[13]) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **108**, 50 (1920).

[14]) Die Bezeichnung „eso-" für eine am Imidazolring des Histidins und „exo-" für eine am Aminostickstoff substituierte Verbindung halten wir für etwas umständlich. Wir möchten deshalb im Folgenden das Präfix „*Im*-" für die Substitution an einem Stickstoff des Imidazolringes gebrauchen, so daß der von Gerngroß (loc. cit) dargestellte Dibenzoyl-l-histidinmethylester als *Im*-Benzoyl-N-benzoyl-l-histidinmethylester oder als *Im*-, N-Dibenzoyl-l-histidinmethylester zu bezeichnen wäre.

schüttelte. Sie läßt sich aus Alkohol/Wasser umkristallisieren, wobei beim unvorsichtigen Arbeiten ein Teil gespalten wird und der Geruch nach Benzoesäureester auftritt. Damit gibt sich die Natur des *Im*-Benzoylrestes als die eines energiereich gebundenen Benzoylrestes zu erkennen. Wir haben das Analogon dieser Verbindung, bei dem am Imidazolring ein Acetylrest gebunden ist, dadurch in die Hand bekommen, daß wir auf das trockene Ag-Salz des N-Benzoyl-l-histidinmethylesters in Tetrahydrofuran Acetylchlorid zur Einwirkung brachten (die Einwirkung von Benzoylchlorid auf das Ag-Salz führte zu Dibenzoyl-l-histidinmethylester). Die in Kristallen erhaltene Substanz erwies sich, wie erwartet, als energiereiche Acetylverbindung (positive Hydroxamsäure-Reaktion, Auftreten des Geruches nach Essigester beim Erwärmen mit wäßrigem Alkohol). Der Vergleich mit dem N-Acetylimidazol lehrte jedoch, daß das Histidinderivat gegen saure Hydrolyse weniger empfindlich ist. Seine roh beobachtete Zerfallsgeschwindigkeit war in n/10-methanolischer Essigsäure etwa nur halb so groß.

Daraufhin wurde versucht, durch Einführung des Restes einer Aminosäure in den Imidazolring des Histidins ein energiereiches Aminoacylderivat zu gewinnen, um seine Verwendbarkeit zur Synthese von Peptiden zu prüfen. Dazu wurde vorläufig Glycin gewählt und zwar in Form der an der Aminogruppe durch den Carbobenzoxy-(Cbo)-Rest geschützten Verbindung. Nachdem mehrere Versuche auf dem von Gerngroß vorgezeichneten Weg, nämlich durch Verwendung des Säurechlorids, zum Ziel zu gelangen, fehlgeschlagen waren und auch die beim Imidazol und N-Benzoyl-l-histidinmethylester erfolgreiche Verwendung des *Im*-Ag-Salzes nichts fruchtete, konnten wir den *Im*,N-Cbo-glycyl-l-histidinmethylester aus l-Histidinmethylester · 2HCl und 2 Mol Cbo-glycin nach der „Anhydrid"-Methode [15]) in wasserfreiem Lösungsmittel, wenn auch in mäßiger Ausbeute, erhalten. Die Verbindung zeigt etwa dieselben Eigenschaften wie das Gerngroßsche Dibenzoylprodukt. Gegen schwache Säuren ist es in wasserhaltiger Lösung relativ beständig, wird aber durch Alkali in kurzer Zeit gespalten. Der in energiereicher Bindung befindliche Cbo-glycylrest läßt sich durch Hydroxylamin bei Zimmertemperatur fast momentan abspalten; die entstandene Cbo-glycylhydroxamsäure wurde papierchromatographisch nachgewiesen. Mit Anilin erfolgt ebenfalls bei Zimmertemperatur Aminolyse; das hierbei in guter Ausbeute entstehende Cbo-glycinanilid haben wir durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert. Schließlich prüften wir die wichtigste Frage, ob nämlich die neue Verbindung als Ausgangsmaterial zur Synthese von Peptiden geeignet ist. Zu diesem Zweck wurde sie mit wenig frisch

[15]) Th. Wieland und H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. **572**, 190 (1951).

destilliertem Alaninmethylester bei Zimmertemperatur ohne Lösungsmittel verrieben und einige Stunden aufbewahrt. Dann war homogene Mischung eingetreten und aus dem Ansatz ließ sich nach kaltem Verseifen des entstandenen Dipeptidesters durch verdünnte NaOH und anschließendem Ansäuern Cbo-Glycylalanin in schmelzpunktsreiner Form mit einer Ausbeute von etwa 30% isolieren. Damit ist die Brauchbarkeit von *Im*-Aminoacylverbindungen für Peptid-Synthesen erwiesen worden. Unsere Bestrebungen sind nun dahin gerichtet, ähnliche Verbindungen mit freien Aminoacylresten zu gewinnen, von denen man eine gleiche Reaktionsfähigkeit in vitro und vielleicht eine Beteiligung an Peptid-Synthesen in vivo erwarten darf.

Beschreibung der Versuche

N-Acetylimidazol

6,8 g ($^1/_{10}$ Mol) gut getrocknetes und gepulvertes Imidazol wurden in 125 ccm trockenem Benzol mit 3,54 ccm ($^1/_{20}$ Mol) frisch dest. Acetylchlorid versetzt; die Suspension wurde 3 Stunden mit dem Vibromischer bei Zimmertemperatur gemischt. Es wurde vom ausgefallenen Imidazol-hydrochlorid abgesaugt und das Benzol bei 30° i. V. abgedampft. Es blieben kleine, weiße Nadeln zurück, die sich aus wenig heißem Benzol umkristallisieren ließen. Sie waren nach dem Waschen mit Petroläther und anschließendem Trocknen analysenrein. Ausbeute 2,3 g. Schmp. 104—105°. Kupplungsreaktion positiv. Hydroxamsäure-Reaktion positiv.

$C_5H_6ON_2$ (110)	Ber.	C 54,6	H 5,46	N 25,45
	Gef.	» 54,6	» 5,82	» 25,56

Die Verbindung ist gut löslich in Chloroform, Aceton und in Wasser (neutrale Reaktion, Zersetzung nach kurzer Zeit), schwer löslich in Benzol, unlöslich in Äther und Petroläther. Beim Erhitzen mit Alkohol tritt Geruch von Essigester auf. Bei längerem Aufbewahren findet Zersetzung durch die Luftfeuchtigkeit in Essigsäure und Imidazol statt.

Ag-Salz des N-Benzoyl-l-histidinmethylesters

4,0 g N-Benzoyl-l-histidinmethylester wurden in 50 ccm Methanol gelöst und eine klare Lösung von 2,5 g feingepulvertem Silbernitrat in 50-proc. wäßrigem Methanol hinzugefügt. Die klare Lösung wurde allmählich mit Ammoniak alkalisch gemacht und so lange geschüttelt, bis sich der Niederschlag am Boden kristallin absetzte. Ausbeute 4 g.

Im-Acetyl-N-benzoyl-l-histidinmethylester

3,0 g Ag,N-Benzoyl-l-histidinmethylester, suspendiert in 150 ccm trockenem Tetrahydrofuran, wurden mit 0,62 g frisch dest. Acetylchlorid (in 10 ccm Tetrahydrofuran) versetzt und mit dem Vibromischer 2 Stunden gemischt. Nach dem Absaugen des aus AgCl bestehenden Niederschlages wurde das Lösungsmittel i. V. zum Teil verdampft, ohne zu stark zu erwärmen. Der ausgefallene Niederschlag erwies sich nach 2-maligem Umkristallisieren aus Essigester als analysenrein. Ausbeute 1,7 g. Schmp. 164—165° Kupplungs-Reaktion langsam positiv. Hydroxamsäure-Reaktion positiv.

$C_{16}H_{17}O_4N_3$ (315)	Ber.	C 60,90	H 5,40	N 13,33
	Gef.	» 60,72	» 5,52	» 13,31

Beim Versuch, die Verbindung aus 50-proc. Alkohol umzukristallisieren, trat Geruch nach Essigester auf. Die Verbindung ist schwer löslich in Tetrahydrofuran und Essigester, unlöslich in kaltem Benzol.

Im,N-DiCbo-glycyl-l-histidinmethylester

4,2 g Cbo-glycin wurden in 100 ccm trockenem Benzol suspendiert, mit trockenem Triäthylamin so lange versetzt, bis alles gelöst war (evtl. muß man abfiltrieren) und auf 0° gekühlt.

Nach Zugabe von weiteren 2,1 g Triäthylamin wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 2,2 g Chlorkohlensäureäthylester versetzt. Nach etwa 1 Stunde, während der die Reaktionsflüssigkeit zeitweise kräftig durchgeschüttelt wurde, hatte sich Triäthylamin-HCl ausgeschieden; das unsymmetrische Anhydrid von Cbo-glycin und Kohlensäuremonoäthylester befindet sich in der benzolischen Lösung. Ohne Rücksicht auf das ausgefallene Salz wurde eine Suspension von 2,4 g l-Histidinmethylester · 2HCl und 2,1 g Triäthylamin in 30 ccm Benzol zugegeben, mit einem Vibromischer zunächst 1 Stunde bei 0° und dann weitere 6 Stunden bei Zimmertemperatur gemischt. Nach 12-stündigem Stehen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit wenig kaltem Benzol gewaschen und kurze Zeit getrocknet. Beim Digerieren mit kaltem Wasser gehen Triäthylamin-HCl und nicht umgesetzter l-Histidinmethylester aus dem Niederschlag in Lösung, während *Im*,N-DiCbo-glycyl-l-histidinmethylester ungelöst zurückbleibt. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 60-proc. wäßrigem Methanol heiß umkristallisiert, wobei zu beachten ist, daß nicht allzu lange erhitzt werden darf, da sich sonst diese Verbindung leicht in Cbo-glycin und N-Cbo-glycin-l-histidinmethylester spaltet. Das umkristallisierte Produkt wird eine Nacht i. V. über $CaCl_2$/Paraffin getrocknet. Ausbeute 0,873 g (16% d. Th.). Schmp. 146 bis 147° (Zers.). Kupplungs-Reaktion positiv. Hydroxamsäure-Reaktion positiv (schwach violett).

$C_{27}H_{29}O_8N_5$ (551)	Ber.	C 58,80	H 5,26	N 12,70
	Gef.	» 58,89	» 5,23	» 12,84

Die Verbindung ist löslich in Alkohol, Methanol und Tetrahydrofuran, sehr schwer löslich in Essigester, Benzol und Toluol.

Im eingeengten benzolischen Filtrat wurde wenig l-Histidinmethylester neben viel N-Cbo-glycyl-l-histidinmethylester papierchromatographisch nachgewiesen; es besitzt in einem Gemisch aus 750 ccm Essigester, 230 ccm Pyridin und 165 ccm Wasser denselben R_f-Wert wie N-Benzoyl-l-histidinmethylester, während *Im*,N-Di-Cbo-glycyl-l-histidinmethylester mit der Lösungsmittelfront läuft.

Die Benutzung von freiem l-Histidinmethylester statt des Chlorhydrates führte zu keinen besseren Ausbeuten. In Tetrahydrofuran, Essigester oder Toluol waren die Ausbeuten ebenfalls geringer als im Benzol.

Cbo-glycinanilid aus Im,N-Di-Cbo-glycyl-l-histidinmethylester

0,5 g des *Im*,N-DiCbo-glycyl-l-histidinmethylesters wurden mit 1 ccm Anilin innig verrieben. In dem Reagenzglas entstand eine gallertartige Masse, die 3 Stunden bei 0° aufbewahrt wurde. Nach dem Ansäuern mit 2n-HCl und 12stündigem Stehen bei 0° schied sich zunächst ein gelbliches Öl ab. Die darüber stehende Flüssigkeit wurde abdekantiert, und das Öl mit 2n-NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Beim Verreiben mit Wasser wurde das Öl kristallin. Nach kurzer Zeit saugte man vom Niederschlag ab und löste ihn nach dem Waschen mit wenig Wasser in warmem Methanol, filtrierte und versetzte die klare Lösung bis zur bleibenden Trübung mit Wasser. Nach 1-stündigem Stehen bei 0° fiel ein fein kristalliner Niederschlag aus, der i. V. über $CaCl_2$/Paraffin 12 Stunden getrocknet wurde. Schmp. 144—145°. Ein Mischschmp. mit Cbo-Glycinanilid, dargestellt über die „Anhydridmethode“[16]), zeigte keine Depression.

[16]) Th. Wieland, W. Kern und R. Sehring, Liebigs Ann. Chem. **569**, 120 (1950).

Cbo-glycinalanin aus Im,N-Di-Cbo-glycyl-l-histidinmethylester

0,4 g *Im*,N-DiCbo-glycyl-l-histidinmethylester wurden mit 1 ccm frisch dest. Alaninmethylester in einem Reagenzglas zu einer gallertartigen Masse innig verrieben und 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es resultierte eine klare Lösung, aus der beim Schütteln ein amorpher Niederschlag ausfiel. Ohne abzufiltrieren wurde 1 ccm 2n-NaOH zugegeben und mit Wasser gekühlt. Nach 2 Stunden war die Flüssigkeit zu einer gallertartigen Masse erstarrt. Es wurden weitere 2 ccm 2n-NaOH zugegeben, nach 2 Stunden mit 2n-HCl angesäuert und kräftig geschüttelt, bis auch die letzten ausgeschiedenen Öltröpfchen in Lösung gingen. Nach dem Animpfen und 4-tägigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur bildete sich ein weißer, voluminöser Niederschlag, von dem abfiltriert wurde. Nach dem Auswaschen mit wenig kaltem Wasser wurde er in Methanol gelöst, die Lösung filtriert und mit Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach 12 Stunden schieden sich kleine, leicht verfilzende Nadeln ab. Schmp. 180—181° (nach Trocknen über P_2O_5/KOH). Ein Mischschmp. mit Cbo-glycinalanin zeigte keine Depression. Nach einigen Wochen hatte sich eine weitere Niederschlagsmenge gebildet, so daß sich die Ausbeute auf 30% erhöhte.

Die Ninhydrin-Reaktion des ausgefallenen und umkristallisierten Niederschlages verlief negativ. Eine kleine Menge wurde mit halbkonzentrierter HCl in einem zugeschmolzenen Glührörchen 3 Stunden bei 110° hydrolysiert. Nach der Hydrolyse war die Ninhydrin-Reaktion positiv, und die papierchromatographische Analyse zeigte, daß Glycin und Alanin in gleichen Mengen entstanden waren.

Papier-Ionophorese

Es wurde die einfache, aus Kunststoffrahmen und Glasplatten bestehende Apparatur[17]) mit 8 cm breitem und 30 cm langem Filtrierpapier (Schleicher & Schüll, 2043 b) -Streifen benützt. Zur Pufferung verwendete man m/10-Essigsäure/Pyridin- und Phosphatpuffer. Meistens wurde bei 60 V Gleichspannung (gemessen an den Enden des Streifens) etwa 5 Stunden die Ionophorese in Gang gehalten und nach dem Trocknen die Lage der Imidazolverbindungen durch Besprühen mit diazotierter Sulfanilsäure festgestellt. Das als neutrale Bezugssubstanz mit aufgetragene Hippursäurenitril wurde dadurch sichtbar gemacht, daß man den fraglichen Bezirk mit einer 1-proc. Lösung von Zimtaldehyd in Methanol besprühte und nach dem Verdunsten in eine starke HCl-Atmosphäre einbrachte[18]).

Herrn W. Lüttgens, Mainz, und Frau H. Spietschka, danken wir für die Ausführung der Analysen, dem „Fonds der Chemie" für die Bereitstellung von Mitteln zur Beschaffung von Aminosäuren und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe zur Bezahlung einer wissenschaftlichen Hilfskraft (G. Sch.).

[17]) Th. Wieland, Angew. Chem., Ausg. A **60**, 315 (1948).
[18]) Th. Wieland und H. Merz, Chem. Ber. **85**, 739 (1952).

(Abgeschlossen am 16. März 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1953 by Verlag Chemie. GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 580

MIT 24 FIGUREN IM TEXT

1953

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

580. Band

Beiträge zur Furanchemie I

Von *Otto Moldenhauer*, in Gemeinschaft mit *Günter Trautmann*, *Wilhelm Irion*, *Richard Pfluger*, *Helene Döser*, *Dominik Mastaglio* und *Heinrich Marwitz*

(Mit 1 Figur im Text)

(Aus dem Forschungslaboratorium der Phrix-GmbH., Neumünster)

(Eingelaufen am 2. März 1953)

I. Überblick und Inhalt

(O. Moldenhauer)

In einem im Oktober 1946 vor der Societé Chimique de France gehaltenen Vortrag hat R. Paul[1]) einen Überblick über den Stand der Furanchemie gegeben und die Vielfalt der Möglichkeiten aufgezeigt, das Furfurol für die organische Synthese einzusetzen. Eine weitere Zusammenstellung brachten G. F. Wright und H. Gilman im Jahre 1948[2]). Die im folgenden veröffentlichten Arbeiten sollen weitere Beiträge zu der an Bedeutung zunehmenden Furanchemie bringen.

Die vor dem Jahre 1945 von uns begonnenen Arbeiten auf diesem Gebiet wurden seit 1949 fortgesetzt. Sie bewegten sich auf folgenden Gebieten:

1. Furanringspaltungen

Im wesentlichen lassen sich folgende Methoden unterscheiden:

a) Hydrolytische Aufspaltung von Furanderivaten, die im α-Substituenten eine Doppelbindung in 1-2-Stellung tragen (Marckwald[3]), Thiele und Landers[4])).

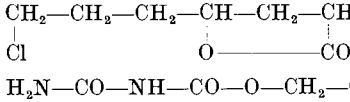
[1]) Bull. Soc. chim. France, 5. Serie Bd. 14, Mém. 158 (1947).
[2]) Ind. Engng. Chem. 40, 1517 (1948).
[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2811 (1887).
[4]) Liebigs Ann. Chem. **369**, 303 (1909).

b) Hydrogenolyse des Furanrings (Natta u. Mitarb.[5]), Smith u. Mitarb.[6])).

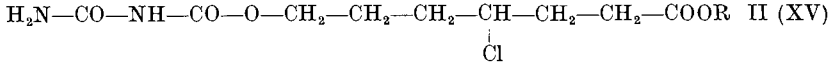
c) Aufsprengung des Tetrahydrofuranrings durch Dehydratation (Guinot[7]), Reppe[8])).

d) Aufspaltung des Tetrahydrofuranrings mit Halogenwasserstoff, Säureanhydriden und Säurechloriden (Paul u. Mitarb.[9]) und I. G. Farbenind.[10])).

Nach der letzteren Methode konnten wir bei der Einwirkung von Phosgen auf Tetrahydrofurylpropionsäureester ein Chlorönanthsäurelacton (I) erhalten[11]). Durch Umsetzung des gleichen Esters mit Carbaminsäurechlorid erhielten wir den entsprechenden Allophansäureester des γ-Chlor-ζ-oxyönanthsäureesters (II)[12]).



I



II (XV)

2. Einführung von Substituenten in Furan-Derivate

Unter den Furanderivaten nehmen die in 2,5-Stellung substituierten eine bevorzugte Stellung ein, weil der Wasserstoff der dem Ringsauerstoffatom benachbarten C-Atome besonders reaktionsfähig und austauschbar ist.

Hier ist besonders die Halogenmethylierung von Furancarbonsäureestern zu erwähnen, die offenbar vor einigen Jahren gleichzeitig an mehreren Stellen bearbeitet wurde[13, 14]).

Schon vor Kenntnis dieser Arbeiten war es auch uns gelungen, die Chlormethylgruppe in die 5-Stellung des Furan-2-carbonsäureesters einzuführen, wobei wir außer den in dem englischen Patent[13]) genannten Nebenprodukten (Difurylmethyl-dicarbonsäureester und Bis-(5-carbalkoxyfurfuryläther)) noch ein 3. Nebenprodukt fassen konnten, nämlich das Acetal des Oxymethyl-brenzschleimsäuremethylesters (Bis(-5-carbmethoxy-2-furfuryloxy)-methan) (III). Diese Verbindung konnten wir durch eine Variation unter

[5]) G. Natta, R. Rigamenti u. E. Beati, Chim. e Ind. **19**, 121 (1941).

[6]) H. A. Smith, J. B. Conley u. W. H. King, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4633 (1951).

[7]) H. Guinot u. Soc. des Usines de Melle B. F. 811695 (3. 1. 1936).

[8]) W. Reppe u. Mitarb. I. G. Farbenind. B. P. 506038 u. 881893.

[9]) Bull. Soc. chim. France, Mém. **1938** (5), 5, 1053 u. (5) **6**, 1162.

[10]) DRP. 736428 (20. 8. 1938/6. 5. 1943).

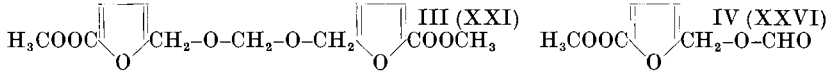
[11]) DRP. 736428 der I. G. Farben (BASF) u. DBP. 857352 der Phrix.

[12]) DBP. Anm. P 2683 IVc/120 v. 28. 6. 1950.

[13]) Brit. Pat. 588377 v. 11. 12. 1944 und DBP. 830050 v. 28. 1. 1949 (31. 1. 1952).

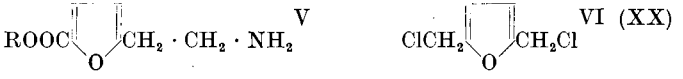
[14]) R. Andrisano, Ann. Chimica **40**, 30 (1950).

Ausschaltung des physiologisch gefährlichen Chlormethylbrenzschleimsäureesters auf wesentlich einfachere Weise gewinnen und daraus durch Oxydation zur Formylbrenzschleimsäure und Dehydroschleimsäure bzw. deren Estern gelangen. In diesem Zusammenhang gewannen wir auch das Formiat des Oxymethylbrenzschleimsäuremethylesters (Ameisensäureester des 5-Carbmethoxyfurfurylalkohols) (IV), eine Verbindung, die ebenfalls leicht zu den genannten Körpern oxydiert werden kann.

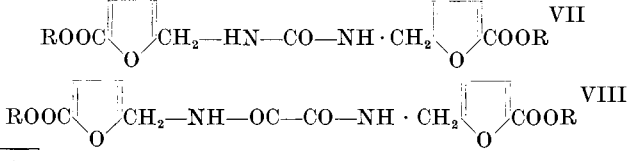


Bekanntlich läßt sich das Halogen in solchen Halogenmethylprodukten leicht durch Cyan ersetzen, wobei man im vorliegenden Fall zum Cyanmethylbrenzschleimsäureester gelangt[15]). Wir haben nun dieses Cyanmethylprodukt unter verschiedenen Bedingungen der katalytischen Reduktion unterworfen und erhielten dabei den Ester der entsprechenden Aminosäure (5-Aminoäthylfuran-2-carbonsäureester) (V). Beim Weiterhydrieren dieser Verbindung kann man unter Hydrogenolyse des Furanrings zu linearen Produkten gelangen.

Die Chlormethylierung gelang auch im Falle des Furfurylchlorids, wobei wir das Bis-chlormethylfuran (VI) erhielten[16]), das zur Synthese weiterer Furanderivate benutzt werden kann.



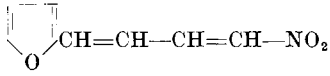
Durch G. B. Marini[17]) ist eine weitere Möglichkeit bekanntgeworden, Substituenten in die 5-Stellung des Furanrings einzuführen. Er benützte dazu die von Einhorn in der Benzolreihe aufgefundenen Substitutionsreaktionen mit Methylolamiden[18]). Wir konnten diese Reaktion auf Dimethylolverbindungen ausdehnen und erhielten z. B. aus Brenzschleimsäureester und Dimethylolharnstoff den Difurfurylharnstoff-dicarbonsäureester (VII), mit Dioxymethyloxamid den Oxalyl-di(aminomethylfurancarbonsäureester) (VIII)[19]).



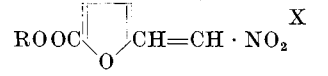
[15]) W. N. Haworth u. W. G. M. Jones, J. chem. Soc. (London) 670 (1944).
[16]) DBP. Anm. P. 6233 IV c 12 q v. 24. 9. 1951.
[17]) Gazz. chim. ital. **69**, 340 (1939).
[18]) Liebigs Ann. Chem. **343**, 207 (1905).
[19]) DBP. Anm. P. 6232 IV c 12 q v. 24 9. 1951.

3. Nitroderivate des Furans

Durch Umsetzung von Furylacrolein mit Nitromethan[20]) erhielten wir das Furylnitrobutadien (IX), während aus 5-Formyl-brenzschleimsäure oder deren Ester auf diese Weise 5-Nitro-vinylbrenzschleimsäure bzw. deren Ester (X) gewonnen wurden.



IX



X

Die Reduktion der Seitenkette in letzterer Verbindung führt zu der nach Abschnitt 2 auf einem anderen Wege erhaltenen Aminoäthylbrenzschleimsäure (V).

Zu einer noch wenig untersuchten Stoffklasse, nämlich der der Aminoketosäuren, kommt man durch Reduktion der über das Furylnitroäthylen darstellbaren ε-Nitro-γ-ketocapronsäure[4]). Interessanterweise zeigen schon die von uns neu dargestellten Ester der Nitroketocapronsäure ein Verhalten, das auf Oxo-Cyclo-Tautomerie schließen läßt[21]). Nach der Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe konnten wir bei den Reaktionsprodukten eine besonders starke Neigung zur Tautomerie feststellen, worüber später berichtet wird.

4. Dehydroschleimsäure und Derivate

Nach der Methode von Rosenmund[22]), die schon Gilman u. Mitarbeiter zur Herstellung der 2,3- und 2,4-Furandicarbonsäure benutzten, gelang es, in der 5-Brombrenzschleimsäure das Halogen durch Cyan zu ersetzen und durch gleichzeitige Verseifung dieser Gruppe die 2,5-Furandicarbonsäure zu erhalten. Als Zwischenstufe konnte das Monoamid der Dehydroschleimsäure gefaßt werden. Als weiteres Derivat der Dehydroschleimsäure konnten wir das offenbar bis jetzt noch nicht dargestellte Dinitril gewinnen.

Die experimentellen Angaben sind den anschließenden Einzelberichten beigefügt.

II. Über die Umsetzung von Tetrahydrofuranderivaten mit Säurechloriden

(O. Moldenhauer und *G. Trautmann)*

Bei der Umsetzung von Di- und Tetrahydrofuranen und ihren Substitutionsprodukten mit Phosgen oder Carbonsäurehalogeniden in Gegenwart von Katalysatoren erhielten F. Manchen und W. Schmidt[23]) halogenhaltige aliphatische Ester. Beispielsweise

[20]) Siehe dazu die Umsetzung von Furfurol mit Nitromethan, B. Priebs, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 1362 (1885).

[21]) Vgl. F. Klages, Lehrb. d. org. Chemie I (1952), S. 434 u. 501; Ch. D. Hurd, W. H. Saunders, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5324 (1952).

[22]) K. W. Rosenmund u. E. Struck, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1749 (1919).

[23]) DRP. 736428 v. 20. 8. 1938/6. 5. 1943 I. G. Farbenindustrie.

stellten sie aus Tetrahydrofuran und Acetylchlorid 4-Chlorbutylacetat her. Bei der Umsetzung von Tetrahydrofurylalkohol mit Acetylchlorid erhielten sie einen Körper von der Zusammensetzung $C_9H_{15}O_4Cl$, dem sie die Konstitution

$$Cl \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle OCOCH_3}{CH}\text{—}CH_2 \cdot OCOCH_3$$

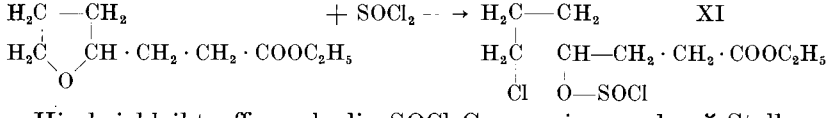
oder

$$CH_2CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle Cl}{CH} \cdot CH_2 \cdot OCOCH_3$$

zuschreiben.

Wir brachten nun Tetrahydrofuryl-propionsäureester einerseits mit Phosgen und andererseits mit Thionylchlorid[24]) zur Reaktion und erhielten nicht den erwarteten γ,ζ-Dichlor-önanthsäure-äthylester, sondern in beiden Fällen ein ζ-Chlor-γ-oxy-önanthsäurelacton (I)[25]).

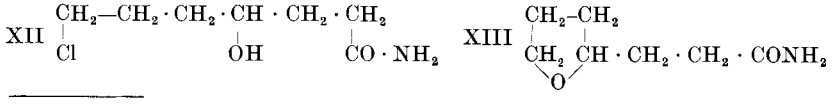
Eine Deutung des Reaktionsablaufs ergibt sich aus der Beobachtung, daß bei der Aufarbeitung des Reaktionsprodukts trotz vorheriger Entfernung des Thionylchlorids neben Chloräthyl immer noch SO_2 im Hochvakuum abgespalten wird, so daß zwischen dem Ester und dem Säurechlorid eine Zwischenverbindung nach folgendem Schema angenommen werden muß:



Hierbei bleibt offen, ob die SOCl-Gruppe in γ- oder ζ-Stellung tritt, wahrscheinlich jedoch tritt das Chlor sofort in die ζ-Stellung ein.

Bei der thermischen Zersetzung von XI wird dann SO_2 sowie Chloräthyl abgespalten.

Da bei ähnlich gebauten Körpern, z. B. beim δ-Chlor-γ-valerolacton, das Halogen reaktionsfähig und austauschbar ist[26]), wurde erwartet, daß das Chlorlacton (I) durch Umsetzung mit flüssigem Ammoniak in das entsprechende Aminolacton übergeführt werden könnte. Diese Reaktion trat jedoch nicht ein, es bildete sich dagegen das ζ-Chlor-γ-oxy-önanthsäure-amid (XII) und unter Rückbildung des Furanrings das Tetrahydrofuryl-propionsäure-amid (XIII).



[24]) W. Reppe, Neue Entwicklungen auf dem Gebiete des Acetylens u. Kohlenoxyds, S. 47/48.

[25]) DBP. 857352 PHRIX.

[26]) H. Leuchs u. O. Splettstößer, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 301 (1907).

Auch die sonst allgemeine Reaktion der Lactone, sich mit Alkalicyaniden zu γ-Cyancarbonsäuren umzusetzen[27,28]), konnte mit dem vorliegenden Chlorlacton (I) bislang nicht erzielt werden.

Es muß angenommen werden, daß das endständige Cl-Atom infolge seiner sterischen Lage den Lactonring derart beeinflußt, daß keine der sonst üblichen Spaltungsreaktionen eintritt. Von alkoholischer Kalilauge wird I zu tetrahydrofuryl-propionsaurem Kalium umgesetzt, während es sich gegenüber Schwefelsäure als beständig erweist.

Wir haben nun weiterhin Tetrahydrofuran und einige seiner Derivate mit Carbaminsäurechlorid[29]) behandelt.

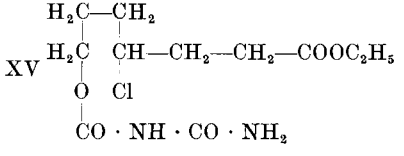
Da dieses sich bei Zimmertemperatur bereits merklich unter Bildung von Allophansäurederivaten kondensiert, wurden alle Umsetzungen unterhalb 30° vorgenommen.

Tetrahydrofuran lieferte zu 50—60% 4-Chlorbutyl-allophanat[30]) (XIV).

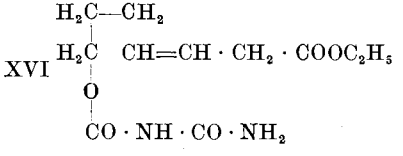
$$Cl \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2 \quad XIV$$

Der Äthylester der Tetrahydrofuryl-propionsäure reagiert mit Carbaminsäure-Chlorid unter Bildung eines Produktes, für das wir nach der Analyse die Konstitution eines ζ-Allophanyl-oxy-γ-chlor-önanthsäure-äthylesters (XV) annehmen.

XV



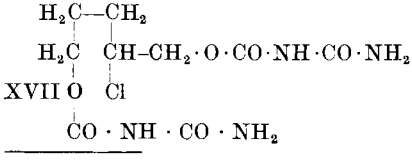
XVI



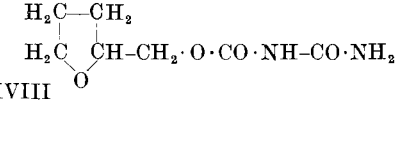
Daneben konnte noch eine zweite halogenfreie Substanz isoliert werden, der wir auf Grund der Analyse die Konstitution XVI geben möchten.

Bei der Umsetzung von Tetrahydrofurylalkohol mit Carbaminsäure-Chlorid erhielten wir je nach Arbeitsweise Chlor-pentandiol-di-allophanat (XVII) bzw. Tetrahydrofuryl-allophanat (XVIII).

XVII



XVIII



[27]) H. Leuchs u. E. Möbius, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1228 (1909).

[28]) I. G. Farbenindustrie DRP. 707853 v. 3. 12. 1938.

[29]) Darstellung des Carbaminsäurechlorids s. Hopf u. Ohlinger, Angew. Chem. **61**, 183 (1949).

[30]) Wie wir zufälligerweise erfahren, wurde die gleiche Reaktion neuerdings auch von F. Boberg im Institut für Erdölforschung in Hannover unabhängig von uns gefunden.

Beschreibung der Versuche*)

ζ-*Chlor-γ-oxy-önanthsäure-lacton* (I)

In eine Mischung von 100 g Tetrahydrofuryl-propionsäure-äthylester und 2 g Zinkchlorid werden 75 g Thionylchlorid innerhalb 10 Min. eingerührt. Das Reaktionsgemisch wird darauf in einem Ölbad langsam angeheizt. Bei 50—60° setzt Schwefeldioxyd- und Chloräthyl-Entwicklung ein. Die Gase werden zunächst zur Absorption des SO_2 durch 30-proc. NaOH geleitet und dann in einer Kühlfalle bei —10° kondensiert. Die Temperatur wird nun auf 200° gesteigert und dabei so lange gehalten, bis die Gasentwicklung nachläßt.

Das Reaktionsprodukt wird bei 12 mm vom restlichen Thionylchlorid befreit und anschließend im Hochvakuum fraktioniert. Bei 104—106°/0,01 destilliert ein farbloses, nach Senföl riechendes Öl über. Ausbeute 74 g.

$C_7H_{11}O_2Cl$ (162,6)	Ber.	C 51,70	H 6,75	Cl 21,80	V.Z. 690
	Gef.	» 51,55	» 6,70	» 22,14	» 692

ζ-*Chlor-γ-oxy-önanthsäure-amid* (XII)

In eine Lösung von 50 g I in 100 g Tetrachlorkohlenstoff wird bei 0–10° trockenes Ammoniakgas eingeleitet. Nach 7—8 Stunden erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem Kristallbrei, der, nach dem Abnutschen aus Chloroform umkristallisiert, das reine, farblose Reaktionsprodukt vom Schmp. 89° ergibt. Ausbeute 20 g.

$C_7H_{14}O_2N\,Cl$ (179,6)	Ber.	C 46,80	H 7,79	N 7,79	Cl 19,79
	Gef.	» 46,62	» 7,86	» 8,02	» 19,76

Als Nebenprodukte wurden Tetrahydrofuryl-propionsäure, unverändertes Chlorlacton (I) und Tetrahydrofuryl-propionsäure-amid (Schmp. 72°) (XIII) isoliert.

4-Chlor-n-butyl-allophanat (XIV)

42 g Carbaminsäurechlorid und 40 g Tetrahydrofuran werden — jede Komponente für sich — auf 5—10° gekühlt und in einem Guß zusammengegeben. Bei der Reaktion, die unter Erwärmung und schwacher HCl-Entwicklung stattfindet, muß durch Kühlung dafür gesorgt werden, daß die Temperatur nicht über 30° steigt. Das farblose Reaktionsprodukt scheidet sich innerhalb 2—3 Stunden ab, so daß am Schluß das Gemisch erstarrt.

Nach 12—24 Stunden wird die Masse mit Wasser verrieben, abgenutscht und zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 161—162°. Ausbeute 30 g.

$C_6H_{11}N_2O_3Cl$ (194,6)	Ber.	C 37,03	H 5,65	N 14,39	Cl 18,23	V.Z. 576**)
	Gef.	» 37,01	» 5,57	» 14,32	» 17,92	» 530

ζ-*Allophanyloxy-γ-chlor-önanthsäure-äthylester* (XV)

18 g Tetrahydrofuryl-propionsäure-äthylester werden mit 20 g frisch dargestelltem Carbaminsäurechlorid unter Kühlung tropfenweise so versetzt, daß die Temperatur 30° nicht übersteigt. Es tritt dabei lebhafte Chlorwasserstoffentwicklung ein. Nach 2—3 Stunden erstarrt das Gemisch zu einer schwach orange gefärbten Masse, aus welcher der nicht umgesetzte Ausgangs-Ester durch Umschütteln mit CCl_4 entfernt wird. Der Rückstand wird in kaltes Wasser eingetragen, wobei sich ein weißes, flockiges Produkt abscheidet, das nach Abtrennen durch Filtration mehrmals aus Wasser umkristallisiert wird und bei 152° schmilzt.

$C_{11}H_{19}O_5N_2Cl$ (294,7)	Ber.	C 44,80	H 6,45	N 9,50	Cl 12,0	V.Z. 572***)
	Gef.	» 44,80	» 6,22	» 9,78	» 12,0	» 528

*) Die experimentelle Bearbeitung wurde von Herrn Dr. R. Schulte durchgeführt.

**) Ber. für 2 verseifbare Gruppen.

***) Für 3 verseifbare Gruppen.

Bei der fraktionierten Kristallisation des Rohprodukts XV konnte noch eine zweite wasserlösliche, aber halogenfreie Substanz (XVI) isoliert werden.

$C_{12}H_{19}O_6N_3$ (301,3)	Ber.	C 47,80	H 6,32	N 13,90	V.Z. 372
	Gef.	» 47,12	» 6,24	» 12,92	» 360

Chlor-pentandiol-diallophanat (XVII)

In 40 g auf 0° vorgekühltes Carbaminsäurechlorid werden 17 g Tetrahydrofurfurylalkohol vorsichtig eingetropft, so daß die Temperatur nicht über 30° steigt. Unter HCl-Entwicklung und Dunkelrotfärbung erstarrt zum Schluß das Reaktionsgemisch zu einer kristallinen Masse, die mit kaltem Wasser verrieben, abgesaugt und mehrmals aus Wasser umkristallisiert wird. Die farblose Substanz schmilzt bei 194—195°.

$C_9H_{15}O_6N_4Cl$ (310,6)	Ber.	C 34,80	H 4,84	N 18,05
	Gef.	» 34,82	» 4,74	» 18,12

Tetrahydrofuryl-allophanat (XVIII)

Läßt man bei 0° in 1 Gew.-Teil Furfurylalkohol etwa 3 Gew.Tl. Carbaminsäurechlorid eintropfen, so erhält man als Hauptprodukt eine farblose, gut wasserlösliche Substanz, die zur Reinigung mehrmals aus Alkohol umkristallisiert wird und bei 160—161° schmilzt.

$C_7H_{12}O_4N_2$ (188,2)	Ber.	C 44,60	H 6,38	N 14,90
	Gef.	» 44,55	» 6,40	» 14,93

III. Chlormethylierung in der Furanreihe

(O. Moldenhauer, G. Trautmann, R. Pfluger u. *H. Döser)*

Zur Gewinnung von 2,5-disubstituierten Furanen lag es nahe, die in zahlreichen Abhandlungen[31]) beschriebene Chlormethylierung von Aromaten wie Benzol, Naphthalin und anderen auf Furan und Furanderivate zu übertragen.

Es sei erwähnt, daß die vorliegende Arbeit von uns unabhängig und vor Kenntnis der Veröffentlichung von Renato Andrisano[32]) und des Brit. Patentes der Imperial Chemical Industries Limited, London[33]), durchgeführt wurde.

Schon Fenton und andere[34]) und später W. N. Haworth und W. G. M. Jones[35]) haben die Darstellung von 5-Chlormethyl-furfurol aus Ketohexosen, Saccharose und Cellulose beschrieben.

Der Versuch, 5-Chlormethyl-furfurol durch Chlormethylierung von Furfurol zu gewinnen, gelang jedoch ebensowenig, wie die

[31]) H. Stephen, W. F. Short u. G. Gladding, J. chem. Soc. (London) **117**, 518 (1920); Chem. Zbl. **1920**, III, 449; L. Bert, C. R. Acad. Sciences **186**, 373 (1928); J. H. Wood, M. A. Perry u. C. C. Tung, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2989 (1950); G. Lock u. E. Walter, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1158 (1952).

[32]) Ann. Chimica **40**, 30 (1950); Chem. Zbl. **1951**, I, 998.

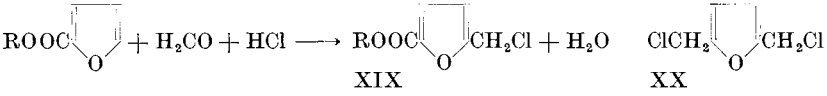
[33]) Brit. P. 588377 v. 11. 12. 1944.

[34]) H. Fenton u. M. Gostling, J. chem. Soc. (London) **79**, 808 (1901); H. Fenton u. Robinson, J. chem. Soc. (London) **95**, 1939 (1909); E. Fischer u. v. Neyman, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 974 (1914); J. A. Middendorp, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **38**, 25 (1919).

[35]) J. chem. Soc. (London) **1944**, 667.

Chlormethylierungsversuche von Furan und Furfurylalkohol, da beim Einleiten von Salzsäuregas sofort Verharzung eintrat. Auch die gegen Säuren beständige Brenzschleimsäure reagierte nicht. Erst als wir statt der letzteren deren Ester der Reaktion unterwarfen, erhielten wir in guter Ausbeute die entsprechenden Chlormethyl-brenzschleimsäureester (XIX).

Interessanterweise ließ sich auch das sehr empfindliche und äußerst zersetzliche α-Furfurylchlorid chlormethylieren. Wir konnten so das noch unbekannte und für weitere Synthesen wertvolle 2,5-Bis-chlormethyl-furan (XX)[36] darstellen. Dieses ist weit weniger zersetzlich als das α-Furfurylchlorid.



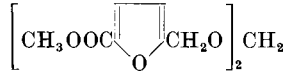
Zur Darstellung der Chlormethyl-brenzschleimsäureester in präparativem Maßstabe eignet sich das Verfahren in Chloroform unter Zusatz von Zinkchlorid, wie es ähnlich bei Andrisano[32] und im Patentbeispiel der I. C. I.[33] beschrieben ist, am besten. Auch in konz. Salzsäure ohne Zinkchlorid erhält man gute Ausbeuten. Bei Anwendung der 5-fachen Menge Zinkchlorid konnten wir aus dem Destillationsrückstand eine Substanz vom Schmp. 95—96° isolieren. Auf Grund der Analyse nehmen wir an, daß dies der im Patent der I. C. I.[33] beschriebene, aber durch keine physikalischen Daten gekennzeichnete Bis-[5-carbomethoxy-2-furfuryl]-äther ist. Bei einem gleichen Ansatz machten wir die Beobachtung, daß nach Abdestillieren des Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylesters im Hochvakuum eine um etwa 20° höher siedende zweite Fraktion überging. Diese erstarrt nach dem Abkühlen und schmilzt wie XIX bei 32°. Auch die Analyse stimmt mit XIX überein. Dagegen zeigt sie ein völlig anderes Bild im polarisierten Licht und ist im Gegensatz zu XIX schwer löslich in Benzol, so daß die Vermutung naheliegt, daß es sich um eine Isomerie-Erscheinung handelt.

Wir fanden nun, daß man zur Chlormethylierung von Brenzschleimsäure-methylester außer den in obigem Patent erwähnten Kondensationsmitteln wie Zinkchlorid, Phosphorsäure, konz. Salzsäure und Aluminiumchlorid auch kristallisiertes Eisenchlorid ($FeCl_3 \cdot 6\,H_2O$) im Gemisch mit wasserfreiem Natriumsulfat verwenden kann. Man erhält damit den Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylester (XIX) in einer Ausbeute von über 85%.

Bei Änderung der Katalysator-Menge (siehe S. 180) erhielten wir neben Ausgangsmaterial und etwas XIX in guter Ausbeute das noch

[36]) DBP. Anm. P. 6233 IVc 12 q v. 24. 9. 1951.

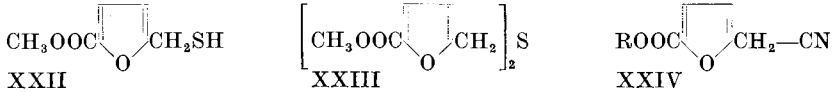
unbekannte Acetal des 5-Oxymethyl-brenzschleimsäure-methylesters (XXI) und in geringer Menge eine nicht aufgeklärte Substanz vom Schmp. 149°.



XXI

Über weitere Darstellung des Acetals (XXI), aus dem wir durch Verseifung das Acetal der 5-Oxymethyl-brenzschleimsäure gewinnen konnten, verweisen wir auf S. 182.

Die Bildung von XXI zeigt, daß das Chlor der Chlormethyl-brenzschleimsäureester ebenso wie beim Chlormethyl-furfurol[34,35]) sehr beweglich und besonders leicht hydrolytisch abspaltbar und ersetzbar ist. Aus diesem Grunde läßt es sich auch leicht durch Schwefel ersetzen. Wir bekamen so den 5-Mercaptomethyl-brenzschleimsäure-methylester (XXII), den Difurfuryl-sulfid-5,5'-dicarbonsäure-dimethylester (XXIII) und die entsprechende Dicarbonsäure.



XXII XXIII XXIV

Die leichte Hydrolysierbarkeit der Chlormethyl-brenzschleimsäureester zeigt sich auch bei der Umsetzung mit Alkalicyaniden. Während W. N. Haworth und W. G. M. Jones[35]) den Cyanmethyl-brenzschleimsäure-äthylester (XXIV) aus dem Brommethyl-brenzschleimsäureester leicht und in über 90-proc. Ausbeute gewinnen, konnten wir XXIV und den noch nicht beschriebenen Methylester aus den entsprechenden Chlormethylprodukten nur in etwa 50-proc. Ausbeute erhalten. Da bei Temperaturen des kochenden Wasserbades die Hydrolysengeschwindigkeit des Chlormethylproduktes größer ist als die Umsetzungsgeschwindigkeit mit Alkalicyanid, wobei dann über den Oxymethylbrenzschleimsäureester weitere Kondensationen und schließlich Verharzungen eintreten, führten wir die Reaktion bei etwa 50° durch. Bei dieser Temperatur aber ist wiederum die Umsetzung nicht vollständig.

Die Chlormethyl-brenzschleimsäureester sind äußerst starke Hautgifte von lostartigem Charakter. Besonders stark wirken ihre Lösungen in Alkohol, Äther oder Aceton. Zur Darstellung größerer Mengen dieser Substanzen arbeiteten wir daher in der im Versuchsteil beschriebenen Apparatur, wobei ein Aufbringen auf die Haut fast gänzlich ausgeschaltet ist. Durch Kochen des Chlormethylbrenzschleimsäuremethylesters mit Wasser wurde ein Produkt vom Schm. 149° erhalten, das mit dem auf S. 187 beschriebenen Produkt vom Schm. 154° identisch sein dürfte.

Beschreibung der Versuche

Chlormethyl-brenzschleimsäure-äthylester (XIX)

In die Mischung von 560 g Brenzschleimsäure-äthylester, 1500 ccm Chloroform, 120 g Paraformaldehyd und 110 g Zinkchlorid wird 4 Stunden Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Man läßt die Temperatur auf 30° ansteigen und hält dann diese Temperatur. Nach Beendigung der Reaktion wird mehrere Male mit Wasser gewaschen und nach Abdampfen des Chloroforms i. V. destilliert. Farbloses Öl vom Sdp. 114—117°/6. Ausbeute 625 g = 83,1%.

$C_8H_9O_3Cl$ (188,5)	Ber.	C 51,06	H 4,78	Cl 18,61	OC_2H_5 23,93
	Gef.	» 51,03	» 5,08	» 18,50	» 22,86

Die Chlormethylierungsreaktionen wurden in der abgebildeten Apparatur durchgeführt.

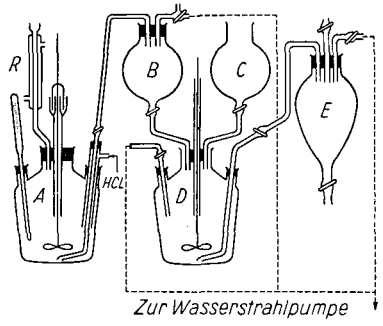


Fig. 1

A ist der mit Kühler, geschlossenem Rührwerk und Gaseinleitungsrohr versehene Reaktionskolben. Die Reaktionsflüssigkeit wird nach beendeter Umsetzung mit Hilfe einer angeschlossenen Wasserstrahlpumpe durch ein bis auf den Boden reichendes Rohr in das Gefäß B gesaugt und von dort in den mit Rührwerk versehenen Waschkolben D abgelassen. Nach Zugabe von Wasser aus dem Gefäß C wäscht man durch kräftiges Rühren gut durch und saugt das Waschwasser durch ein bis knapp über die Trennungslinie reichendes Rohr direkt in die Wasserstrahlpumpe. Das Waschen kann so in einfacher Weise mehrere Male wiederholt werden. Schließlich wird die gewaschene Lösung in den Scheidetrichter E gesaugt und vom Rest des Waschwassers abgetrennt. Die Chloroformlösung kann nun ohne weitere Trocknung destilliert werden.

Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylester (XIX)

a) Aus 500 g Brenzschleimsäure-methylester werden in der gleichen Weise 590 g = 84,1% von XIX (Sdp. 117—118°/7) als farbloses Öl, das bei Zimmertemperatur erstarrt, erhalten. Schmp. 32°.

b) Aus 252 g (2 Mol) Brenzschleimsäure-methylester, 60 g Paraformaldehyd, 800 ccm Chloroform, 216 g ($^4/_5$ Mol) $FeCl_3 \cdot 6\,H_2O$ und 140 g ($^2/_2$ Mol) wasserfreiem Natriumsulfat werden nach 5-stündigem Einleiten von HCl 302 g = 86,7% (Sdp. 107—109°/3) erhalten.

$C_7H_7O_3Cl$ (174,5)	Ber.	C 48,13	H 4,06	Cl 20,27	V.Z. 642
	Gef.	» 47,83	» 3,90	» 20,10	» 641

2,2'-Difurfuryläther-5,5'-dicarbonsäure-dimethylester

In die Mischung von 500 g Brenzschleimsäure-methylester, 120 g Paraformaldehyd, 1600 ccm Chloroform und 550 g Zinkchlorid wurde 4 Stunden bei 30—35° HCl eingeleitet. Bei der Destillation wurden 370 g = 52% Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylester (Sdp. 96—124°/1) erhalten. Der harzige Rückstand wurde in Aceton gelöst, in Wasser gegossen, das ausfallende Öl mit Petroläther ausgekocht und auskristallisieren lassen. Aus Methanol umkristallisiert Schmp. 95—96°.

$C_{14}H_{14}O_7$ (294)	Ber. C 57,12	H 4,78	OCH_3 21,2	
	Gef. » 56,85	» 4,58	» 22,2	

Derselbe Ansatz ergab beim Destillieren im Hochvakuum 2 Fraktionen: 1. Fraktion Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylester, Sdp. 88—90°/0,05; 2. Fraktion, Sdp. 110—112°/0,05.

Die 2. Fraktion erstarrte zu farblosen Blättchen, die im polarisierten Lichte grün und rot aufleuchten. Die Analyse stimmt mit der von Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylester überein.

$C_7H_7O_3Cl$	Ber. C 48,13	H 4,06	Cl 20,27	V.Z. 642	
	Gef. » 48,31	» 4,21	» 19,88	» 650	

Acetal des Oxymethyl-brenzschleimsäure-methylesters (XXI)

252 g (2 Mol) Brenzschleimsäure-methylester, 60 g Paraformaldehyd, 800 ccm Chloroform, 108 g ($^2/_5$ Mol) $FeCl_3 \cdot 6\,H_2O$ und 280 g (2 Mol) wasserfreies Natriumsulfat werden bei 20—30° 4 Stunden mit HCl behandelt. Bei der Destillation werden erhalten: 134 g nicht umgesetzter Brenzschleimsäure-methylester (Sdp. 74—83°/12) und 52 g = 31,8% des Umsatzes Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylester (Sdp. 103—117°/5). Der beim Abkühlen kristallin erstarrte Rückstand ergibt nach 3-maligem Umkristallisieren aus Methanol 70 g = 46% von XXI in Form derber, farbloser Prismen vom Schmp. 75°.

$C_{15}H_{16}O_8$	Ber. C 55,55	H 4,93	OCH_3 19,13	M.G. 324	
	Gef. » 55,70	» 5,00	» 19,25	» 301	

Bei einem gleichen Ansatz nur mit der halben Menge Natriumsulfat wurde aus dem Destillationsrückstand durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol eine Substanz in Form weißer glänzender Stäbchen vom Schmp. 149° erhalten.

Acetal der Oxymethyl-brenzschleimsäure

Durch Behandeln des Esters mit Sodalösung und Wasserdampf erhält man nach Ansäuern und Umkristallisieren aus Wasser das bei 207° schmelzende Acetal der Oxymethyl-brenzschleimsäure in Form feiner, weißer Blättchen.

$C_{13}H_{12}O_8$ (296)	Ber. C 52,70	H 4,05	S.Z. 378
	Gef. » 52,36	» 4,12	» 386

2,5-Bis-chlormethyl-furan (XX)

Zur Darstellung des für die Umsetzung erforderlichen α-Furfurylchlorids änderten wir die von W. R. Kirner[37]) und T. Reichstein[38]) beschriebenen Methoden für unsere Zwecke wie folgt:

In ein Gemisch von 392 g Furfurylalkohol, 380 g Pyridin und 600 ccm Chloroform wird unter Rühren und guter Kühlung bei —10° bis 0° ein Gemisch von 500 g Thionylchlorid und 200 ccm Chloroform eingetropft. Das Reaktionsgemisch wird in eisgekühlte, verd. Salzsäure (1:10) gegossen, abgetrennt, zweimal mit verd. Salzsäure und einmal mit 3-proc. Natronlauge, immer in Ggw. von etwas Eis, gewaschen und über Pottasche getrocknet. Die so erhaltene Lösung

[37]) J. Amer. chem. Soc. **50**, 1955 (1928); Chem. Zbl. **1928**, II, 893.

[38]) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 751 (1930).

kann ohne Destillation für die Chlormethylierung verwendet werden. Man rührt ein Gemisch von 1000 ccm Chloroform, 90 g Paraformaldehyd und 32 g Zinkchlorid und leitet Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Dann wird bei 23° die beschriebene Furfurylchlorid-Chloroform-Lösung unter weiterem Rühren und HCl-Einleiten eingetropft. Es erfolgt ein Temperaturanstieg auf 33°. Bei dieser Temperatur wird 4½ Stunden unter Rühren mit Chlorwasserstoff behandelt. Die ganze Operation wird unter Stickstoff durchgeführt. Das Reaktionsgemisch gießt man auf Eis, filtriert, wäscht mit Wasser und trocknet über Pottasche. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wird das Bis-chlormethylfuran i. V. unter Stickstoff destilliert. Sdp. 92—99°/14. Ausbeute 91 g. Das durch fraktionierte Destillation nochmals gereinigte Produkt geht bei 80°/4 über und erstarrt beim Kühlen. Schmp. 27°.

$C_6H_6OCl_2$ (165)	Ber.	C 43,60	H 3,64	Cl 42,98
	Gef.	» 43,45	» 3,82	» 42,50

2,2'-Difurfurylsulfid-5,5'-dicarbonsäure-dimethylester (XXIII)

Die Lösung von 42 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm Wasser wird mit Schwefelwasserstoff gesättigt und unter Rühren in eine Lösung von 87 g Chlormethylbrenzschleimsäure-methylester in 200 ccm Methanol eingetropft. Dabei steigt die Temperatur von 20 auf 50°. Das Reaktionsgemisch rührt man 1 Stunde bei 40° und saugt nach dem Erkalten das Reaktionsprodukt ab. Aus Alkohol umkristallisiert erhält man farblose, derbe Kristalle vom Schmp. 113°. Ausbeute 50 g = 64,5% d. Th.

$C_{14}H_{14}O_6S$ (310)	Ber.	C 54,19	H 4,51	S 10,32	OCH_3 20,00
	Gef.	» 53,62	» 4,50	» 10,39	» 20,04

Aus dem Filtrat konnten noch 5 g einer Substanz vom Schmp. 86° isoliert werden, die auf Grund der Analyse als 5-Mercapto-methyl-brenzschleimsäure-methylester (XXII) angesprochen wurde.

$C_7H_8O_2S$ (156)	Ber.	C 48,83	H 4,65	S 18,60	OCH_3 18,02
	Gef.	» 48,33	» 4,35	» 17,93	» 18,57

2,2'-Difurfurylsulfid-5,5'-dicarbonsäure

In eine Lösung von 87 g Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylester und 200 g Methanol wird unter Rühren bei 40° eine Lösung von 120 g Natriumsulfid in 50 ccm Wasser eingetropft. Die Temperatur steigt dabei auf 60°. Man rührt 1 Stunde nach und erhält nach Absaugen und Umkristallisieren aus Alkohol 16 g = 20,6% des Esters XXIII. Aus dem Filtrat gewinnt man nach Abdestillieren des Methanols, Aufnahme des Rückstandes in heißem Wasser und Ansäuern die freie Säure als gelbes Pulver. Diese schmilzt nach Umkristallisieren aus Wasser bei 219°. Ausbeute 30 g = 42,5%.

$C_{12}H_{10}O_6S$ (282)	Ber.	C 51,06	H 3,54	S 11,34
	Gef.	» 51,02	» 3,40	» 11,74

Cyanmethyl-brenzschleimsäure-methylester (XXIV)

87 g Chlormethyl-brenzschleimsäure-methylester werden in 200 ccm Methanol gelöst und unter Rühren eine Lösung von 50 g Kaliumcyanid in 100 ccm Wasser zugetropft. Dabei erfolgt ein Temperaturanstieg von 20 auf 30°. Man rührt 7 Stunden bei 30°, gießt dann das Reaktionsgemisch in Wasser und äthert aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers geht i. V. erst nicht umgesetztes Chlormethylprodukt und schließlich bei 140—158°/6 der Ester XXIV über. Ausbeute 27 g = 32,7%. Das erstarrte Produkt wird durch Reinigung aus Alkohol umkristallisiert und schmilzt dann bei 54°.

$C_8H_7O_3N$	Ber.	C 58,18	H 4,24	N 8,48	OCH_3 18,8
	Gef.	» 58,28	» 4,06	» 8,45	» 18,5

Cyanmethyl-brenzschleimsäure-äthylester

In die Lösung von 94 g Chlormethyl-brenzschleimsäure-äthylester in 200 ccm Äthanol werden 60 ccm einer Lösung von 50 g Kaliumcyanid und 10 g Kupfercyanid in 100 ccm Wasser bei 40° zugetropft, 8 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und der Rest der Lösung innerhalb von weiteren 10 Stunden portionsweise zugefügt. Nach Zugabe von Wasser wird in der üblichen Weise mit Äther behandelt und destilliert. Dabei erhält man 17,2 g Ausgangsmaterial (Sdp. 90—107°/0,03) und 41 g = 56% des Umsatzes der Cyanmethyl-Verbindung (Sdp. 107—116°/0,03). Zur Reinigung wird dieser nochmals destilliert (Sdp. 102—104°/0,01) und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 42°.

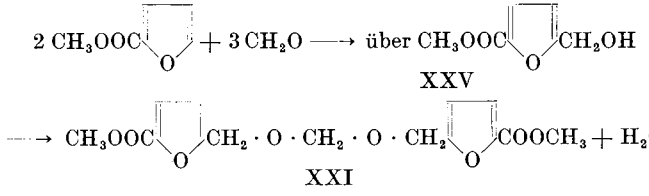
$C_9H_9O_3N$	Ber.	C 60,30	H 5,05	N 7,82
	Gef.	» 60,26	» 4,94	» 7,90

IV. Zur Einführung der Oxymethylgruppe in Furanderivate

(O. Moldenhauer, W. Irion, D. Mastaglio u. *H. Marwitz)*

Bei der Chlormethylierung von Brenzschleimsäure-methylester wurde unter dem katalytischen Einfluß von $FeCl_3$ auf Kosten der Ausbeute an 5-Chlormethylester das Formal des 5-Carbmethoxy-furfurylalkohols als Nebenprodukt erhalten. Es erschien uns deshalb von Interesse, die Einführung des Formaldehyds in Form der Oxymethylgruppe in die 5-Stellung des Brenzschleimsäuremethylesters zu studieren.

Als geeigneter Katalysator für diese Reaktion hat sich konz. Schwefelsäure erwiesen[39]), sofern die Umsetzung bei genügend tiefer Temperatur vorgenommen wird. Aber selbst unter dieser Bedingung kann eine weitgehende Verharzung nicht vermieden werden. Wir haben deshalb die konz. Schwefelsäure mit gleichen Vol.-Teilen Eisessig verdünnt; es hat sich bewährt, sowohl den Brenzschleimsäureester als auch den Paraformaldehyd je in der halben Menge dieser Mischsäure zu lösen bzw. zu suspendieren, wobei die Esterlösung eine tiefblaue Farbe annimmt (Halochromie), und beide Mischungen vorsichtig zur Reaktion zu bringen. Eine nennenswerte Verharzung tritt bei dieser Arbeitsweise nicht ein. Es bildet sich das Formaldehyd-acetal des 5-Carbmethoxy-furfurylalkohols (XXI) nach

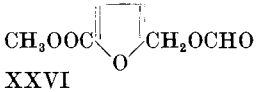


zu 37% d. Th. Daneben erhielten wir 40% freien 5-Carb-methoxy-furfurylalkohol (XXV). Ein Überschuß an Paraformaldehyd erhöht die Ausbeute an beiden Reaktionsprodukten. Die Gesamtausbeute

[39]) Siehe dazu D. Dinelli u. Mitarb., Gazz. chim. ital. **67**, 312, 417 (1937); **71**, 117 (1941); Chem. Zbl. **1936**, II, 2992; **1937**, II, 4185; **1941**, I, 3076.

an 5-Carbmethoxy-furfurylalkohol (in reiner Form und als Acetal) beträgt über 70% d. Th. Geringe Wassermengen bei der Umsetzung vermindern sie erheblich. So erhielten wir mit 85-proc. Essigsäure bei sonst gleichen Verhältnissen nur mehr 8% d. Th. Acetal.

Wird an Stelle von Eisessig Ameisensäure höherer Konzentration (60—100-proc.) als Verdünnungsmittel für die konz. Schwefelsäure verwendet, so entsteht, statt des erwarteten Acetals, der Ameisensäureester des 5-Carbmethoxy-furfurylalkohols in einer Ausbeute von 57% d. Th. (XXVI).



XXVI

Daneben wird auch hier der freie Alkohol (XXV), wenn auch in geringerer Menge, erhalten (17% d. Th.). Die Gesamtausbeute des bei der Reaktion entstandenen Alkohols (einschließlich des als Formiat erhaltenen) beträgt bei Verwendung 85-proc. Ameisensäure 73%. Mit 98-proc. Säure erhöht sich die Ausbeute nicht wesentlich. Die Gegenwart von Ameisensäure bewirkt eine größere Unabhängigkeit der Reaktion vom Wassergehalt.

Der als erstes Reaktionsprodukt auftretende Alkohol (XXV) wird von der Ameisensäure unter Veresterung zum größten Teil abgefangen, so daß für die Acetalbildung keine Möglichkeit mehr besteht. Demgegenüber konnten wir im Fall der schwächeren Essigsäure eine Veresterung nur in geringem Grade feststellen.

Bei der alkalischen Verseifung werden beim Acetal nur die beiden Carbmethoxy-Gruppen erfaßt. Man erhält die entsprechende zweiwertige Säure. Unter denselben Bedingungen entsteht aus dem Formiat (XXVI) durch doppelte Verseifung Oxymethyl-brenzschleimsäure (5-Carboxy-furfurylalkohol).

Die saure Verseifung von XXI und XXVI gelingt mit 2-proc. Salzsäure (höhere Säurekonzentration bewirkt besonders bei XXI Verharzung). XXVI wird schon nach kurzer Einwirkung der heißen Säure in Ameisensäure und 5-Carbmethoxy-furfurylalkohol gespalten. Stets wird dabei — auch bei reinstem Ausgangspräparat — ein deutlicher Geruch nach Formaldehyd wahrgenommen, ein Anzeichen für die Neigung dieses Alkohols, in Gegenwart von Säure bei höheren Temperaturen Formaldehyd abzuspalten. Die Aufspaltung des Acetals erfordert etwas längere Zeit. Deshalb wird hier auch die Carbmethoxy-Gruppe des entstehenden Alkohols (XXV) zum Teil verseift. Es entsteht neben XXV als Hauptprodukt auch etwas 5-Oxymethyl-brenzschleimsäure. Außer dieser Säure wurde bei der sauren Acetalverseifung ein kristallines Produkt vom Schmp. 154° in geringer Menge erhalten, dessen Analyse die empirische Formel $C_{21}H_{20}O_{11}$ ergibt.

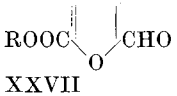
Bei dem Versuch, den 5-Carbmethoxy-furfurylalkohol in Gegenwart von gasförmigem HCl bei hoher Temperatur in einen Polyester überzuführen, entstand als Hauptprodukt in größerer Menge eine Substanz, die nach Schmelzpunkt und Analyse mit der obengenannten übereinstimmt. Bei der Bestimmung des Mischschmelzpunkts ergab sich keine Depression.

Beide Substanzen zeigen außerdem gleiche Löslichkeiten und gleichen Kristallhabitus, so daß, obwohl sie unter recht verschiedenartigen Bedingungen entstehen, ihre Identität feststeht. Wir vermuten diese Substanz übrigens auch in einem Präparat, welches bei der wiederholten Fraktionierung eines schwach säurehaltigen 5-Carbmethoxy-furfurylalkohols gewonnen wurde (Versuch c).

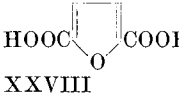
Über die Konstitution dieses offenbar mehrkernigen Produktes soll in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Das Acetal läßt sich besonders leicht mit verd. HNO_3[40]) oxydieren, und zwar je nach den Versuchsbedingungen zu den einzelnen Oxydationsstufen:

5-Formyl-brenzschleimsäure-methylester (XXVII),
5-Formyl-brenzschleimsäure, Dehydroschleimsäure (XXVIII).



XXVII



XXVIII

Die beiden Furfurol-Derivate wiederum sind mit H_2O_2 zu XXVIII bzw. deren Monomethylester oxydierbar.

Das Formiat (XXVI) liefert bei der HNO_3-Oxydation unter gleichen Versuchsbedingungen dieselben Reaktionsprodukte wie das Acetal. Dagegen wird die zum Vergleich herangezogene 5-Methylbrenzschleimsäure unter diesen Bedingungen zu Oxalsäure oxydiert[41]).

Vergleicht man Furfurylalkohol und Furfurol mit ihren in der 5-Stellung durch die Carbmethoxy-Gruppe substituierten Derivaten hinsichtlich ihrer Neigung zu Säureverharzung, so sieht man, daß letztere durch diese Substitution aufgehoben wird.

Beschreibung der Versuche

a) Bis-(5-Carbmethoxy-2-furfuryloxy)-methan („Acetal") (XXI)

252 g Brenzschleimsäure-methylester werden bei −5° in einer Mischung von 300 ccm konz. H_2SO_4 und 300 ccm Eisessig durch Eintropfen unter Rühren gelöst. Gleichzeitig werden in einem anderen Kolben 168 g Paraformaldehyd in

[40]) Siehe dazu R. Andrisano, Ann. Chimica **40**, 35 (1950).

[41]) Siehe dazu H. B. Hill u. H. E. Sawyer, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 1569 (1894).

600 ccm der gleichen Säuremischung bei höchstens 20° eingerührt. Die erhaltene Mischung wird auf —10° gekühlt und in die ebenfalls auf —10° gebrachte Ester-Lösung unter Rühren während 30 Min. eingetropft. Die Temperatur der Reaktionsmischung darf dabei nicht über —4° ansteigen. Dann wird noch 15 Min. bei der Endtemperatur nachgerührt und hierauf auf 10 kg zerkleinertes Eis unter kräftigem Rühren gegossen. Das zunächst ölig ausgeschiedene und alsbald kristallin werdende Reaktionsprodukt wird scharf abgepreßt und sofort in 500 ccm Benzol gelöst. Die rote benzolische Lösung wird zur Entfernung der Säure und des überschüssigen Formaldehyds mehrmals mit Wasser gewaschen und das Benzol abgedampft. Das zurückbleibende, noch warme Öl wird in 200 ccm Methanol gelöst. Daraus und aus der methanolischen Mutterlauge scheiden sich insgesamt 110 g rohes Acetal ab. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 95 g reines farbloses Acetal (29% d. Th.). Schmp. 75°.

$C_{15}H_{16}O_8$ (324)	Ber.	C 55,55	H 4,97
	Gef.	» 55,35	» 4,92

Die vereinigten und auf ein Drittel eingeengten methanolischen Mutterlösungen werden zur Abscheidung der letzten Acetalanteile mit wenig Wasser versetzt (26 g = 8% d. Th.). Der im Filtrat enthaltene 5-Carbmethoxy-furfurylalkohol wird mit dessen Hauptmenge aus der wäßrigen Phase vereinigt.

5-Carbmethoxy-furfurylalkohol (XXV)

Die bei der Darstellung des Acetals erhaltene wäßrige Phase (etwa 10 l) wird mit der auf die vorhandenen Schwefelsäure-Essigsäure-Mengen berechneten Menge Soda neutralisiert und mit Äther extrahiert. Das erhaltene säurefreie gelbe Öl destilliert nach Vereinigung mit der methanolischen Mutterlauge vom Acetal im Hochvakuum als farb- und geruchloses Öl in einer Ausbeute von etwa 40%.

Vorlauf 3 g Brenzschleimsäure-methylester (Sdp. 44°/0,01).

Hauptfraktion 85 g 5-Carbmethoxy-furylalkohol (Sdp. 118—125°/0,02).

$C_7H_8O_4$ (156)	Ber.	C 53,76	H 5,16
	Gef.	» 53,81	» 5,28

2. Fraktion 33 g unreiner 5-Carbmethoxy-furylalkohol (Sdp. 126—147°/0,01). Nachlauf 5 g gelbes, viskoses Öl (Sdp. 148—154°/0,01), Rückstand 21 g fadenziehendes, braunes Harz.

b) 5-Carbmethoxy-furfuryl-ameisensäureester (XXVI)

Im wesentlichen ist die Darstellungsweise und Aufarbeitung gleich der unter a) angegebenen. An Stelle von Eisessig wird die gleiche Menge Ameisensäure (85-proc.) eingesetzt und statt 168 g nur 90 g Paraformaldehyd. Nachrühren 1 Stunde.

Aus Methanol 208 g (56,6% d. Th.), Schmp. 46° (Kofler).

$C_8H_8O_5$ (184)	Ber.	C 52,18	H 4,37
	Gef.	» 52,13	» 4,30

Die Isolierung des neben seinem Ameisensäureester gebildeten 5-Carbmethoxy-furfurylalkohols (XXV) erfolgt in gleicher Weise wie unter a) beschrieben. Ein aus Brenzschleimsäure-methylester bestehender Vorlauf wird nicht erhalten. Die Destillation im Hochvakuum ergab neben einem verharzten fadenziehenden Rückstand (16 g) nur eine Fraktion. Nach Erreichen von 121° kann im Gegensatz zu a) kein weiterer Substanzübergang durch Temperatursteigerung bewirkt werden. Ausbeute 52 g = 16,7% d. Th. Sdp. 112—121°/0,02.

$C_7H_8O_4$ (156)	Ber.	C 53,76	H 5,16
	Gef.	» 53,73	» 5,01

Bei einer nochmaligen Destillation des nach 14 Tagen gelblich gewordenen Öles ergab sich als

1. Fraktion Sdp. 125°/0,01 20 g gelbliches Öl (XXV).
2. Fraktion Sdp. 195—200°/0,01 19 g eines gelblichen Öles, das im Kühler zu einer hellgelben Kristallmasse erstarrte.
3. Rückstand 10 g.

Die feste Substanz aus der 2. Fraktion ergab aus Äthanol mit Aktivkohle 15 g farblose Prismen. Schmp. 153—154° (unter teilweiser Sublimation).

Günstiger läßt sich die Substanz aus Toluol umkristallisieren, wobei jedoch kein ganz farbloses Produkt erhalten wird.

$C_{21}H_{20}O_{11}$ (448)	Ber.	C 56,22	H 4,49
	Gef.	» 56,80	» 4,48

c) Saure Verseifung des Acetals (XXI) zu 5-Carbmethoxy-furfurylalkohol (XXV)

In einem Liter kochender 3-proc. Salzsäure wurden unter Rühren innerhalb 3 Stunden 40 g Acetal portionsweise gelöst. Es entwich dabei Formaldehyd. Das abdampfende Wasser wurde ergänzt. Nach Abkühlen und Stehenlassen der klaren gelblichen Lösung über Nacht wurden 1,2 g einer kristallinen Ausscheidung abgetrennt (s. weiter unten).

Die mit Soda auf p_H 3 abgestumpfte Lösung wurde mit Äther extrahiert; der Ätherrückstand im Hochvakuum destilliert. 22 g hellgelbes Öl (Sdp. 121°/0,04) 57% d. Th.

$C_7H_8O_4$ (156)	Ber.	C 53,76	H 5,16	V.Z. 359
	Gef.	» 53,72	» 4,77	» 363

Nach der Abtrennung des 5-Carbmethoxy-furfurylalkohols wurde die wässerige Reaktionslösung weitgehend i. V. eingedampft, mit Soda neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wurde in verd. NaOH aufgenommen, kurz aufgekocht und mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei Ausscheidung von 7,2 g roher Oxymethyl-brenzschleimsäure erfolgte.

Aus wenig Wasser mit Tierkohle umkristallisiert ergaben sich 6,7 g reines Produkt vom Schmp. 164°.

$C_6H_6O_4$ (142)	Ber.	C 50,68	H 4,25	S.Z. 394
	Gef.	» 50,43	» 4,21	» 393

Das ausgeschiedene Nebenprodukt ergab aus Äthanol/Aktivkohle wiederum die farblosen Prismen vom Schmp. 154° (s. unter b)).

$C_{21}H_{20}O_{11}$ (448)	Ber.	C 56,22	H 4,49	OCH_3 20,7	V.Z. 375
	Gef.	» 56,44	» 4,46	» 20,3	» 384

Saure Verseifung des Formiats

Es wurde die gleiche Arbeitsweise wie bei der Verseifung des Acetals angewandt. Die Aufspaltung verlief hier wesentlich schneller. Deutlicher Geruch nach Formaldehyd war wahrnehmbar. Nach der bei der Acetalverseifung angegebenen Aufarbeitung werden 22 g roher 5-Carbmethoxy-furfurylalkohol erhalten. Destilliert 17 g. Sdp. 122°/0,05.

Oxymethyl-brenzschleimsäure und die Verbindung Schmp. 154° konnten dabei nicht nachgewiesen werden.

d) Alkalische Verseifung des Acetals (XXI)

30 g Acetal wurden mit 300 ccm NaOH (10-proc.) 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten und Ansäuern wurde abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute 20 g 5,5'-Dicarboxy-2,2'-furfuryloxy-methan. Schmp. 194°.

$C_{13}H_{12}O_8$ (296)	Ber.	C 52,69	H 4,08
	Gef.	» 52,38	» 4,10

Alkalische Verseifung des Formiats (XXVI)

60 g Formiat wurden in 400 ccm 10-proc. NaOH gelöst, kurz aufgekocht und nach dem Erkalten mit konz. HCl angesäuert.

Ausbeute 38 g Oxymethyl-brenzschleimsäure = 82% d. Th. Umkristallisiert aus Methanol und Aktivkohle Schmp. 164°.

$C_6H_6O_4$ (142)	Ber.	C 50,68	H 4,25
	Gef.	» 50,14	» 4,25

e) Darstellung der Verbindung vom Schmp. 154° aus 5-Carbmethoxy-furfurylalkohol

20 g von XXV wurden $1^1/_2$ Stunden auf 185° erhitzt. Dabei wurde ein schwacher CO_2-Strom durch die Flüssigkeit geleitet. Dieser war durch Passieren einer mit konz. Salzsäure beschickten Waschflasche mit HCl beladen worden. Die klare Flüssigkeit färbte sich erst rot, gegen Ende dunkel-rotbraun. Der Kolbeninhalt erstarrte kristallin. Durch wiederholte Umkristallisation aus Äthanol/Aktivkohle wurden 9 g farblose Prismen vom Schmp. 154° erhalten.

$C_{21}H_{20}O_{11}$ (448)	Ber.	C 56,22	H 4,49
	Gef.	» 56,47	» 4,54

f) Oxydation des Acetals (XXI)

5-Formyl-brenzschleimsäure-methylester (XXVII)

45 g Acetal (roh) werden mit 90 ccm H_2O und 115 ccm konz. HNO_3 vorsichtig erhitzt bis zur einsetzenden Reaktion. Dann wird so gekühlt, daß die Reaktion gelinde verläuft, was in etwa 5 bis 10 Min. geschehen ist. Sodann wird stark gekühlt und der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Durch Behandeln mit Sodalösung und Äther kann man 2 Substanzen voneinander trennen. Durch Abdestillieren des Äthers erhält man 15 g der Substanz XXVII. Umkristallisiert aus H_2O oder Cyclohexan. Schmp. 93°.

$C_7H_6O_4$ (154)	Ber.	C 54,55	H 3,92
	Gef.	» 54,40	» 3,67

Durch Ansäuern der Sodalösung erhält man 10 g 5-Formyl-brenzschleimsäure vom Schmp. 207—208° (aus H_2O).

5-Formyl-brenzschleimsäure

45 g Acetal (roh) werden mit 90 ccm H_2O und 170 ccm HNO_3 konz. erwärmt bis zur einsetzenden Reaktion und etwas gekühlt. Nach 5—10 Min. ist die Hauptreaktion beendet und nun wird $^1/_2$ Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wird stark gekühlt und der Niederschlag abgesaugt.

20 g 5-Formyl-brenzschleimsäure vom Schmp. 207—203° (aus H_2O).

$C_6H_4O_4$ (140)	Ber.	S.Z.	400	Gef.	S.Z.	470
	»	OCH_3	0,0	»	OCH_3	0,56

Dehydroschleimsäure (XXVIII)

45 g Acetal (roh) werden mit 90 ccm H_2O und 170 ccm HNO_3 konz. bis zum Einsetzen der Reaktion erwärmt. Dann wird etwas gekühlt, so daß die Reaktion gelinde verläuft. Danach läßt man 4 Stunden stehen, wobei die Lösung erst nach längerer Zeit erkaltet ist. Dann wird noch $^1/_2$ Stunde zum Sieden erhitzt und dann abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus viel H_2O umkristallisiert. 19 g Dehydroschleimsäure. Die Substanz wird über 300° dunkel, ohne zu schmelzen.

Dehydroschleimsäure aus 5-Formyl-brenzschleimsäure

14 g 5-Formyl-brenzschleimsäure werden in 140 ccm 2n-NaOH gelöst und 40 ccm 30-proc. H_2O_2 unter Eiskühlung zugegeben. Nach 12-stündigem Stehen in Eis wird mit HCl angesäuert und abgesaugt. Umkristallisiert aus viel H_2O. 11,5 g Dehydroschleimsäure.

$C_6H_4O_5$ (156) Ber. C 46,16 H 2,58
Gef. » 45,80 » 2,60

g) Oxydationen des Formiats (XXVI)

Formyl-brenzschleimsäure-methylester (XXVII)

60 g Formiat, 120 ccm Wasser, 140 ccm 65-proc. HNO_3 werden unter Rückfluß mit Steigrohr langsam bis Reaktionsbeginn angeheizt (starke Entwicklung nitroser Gase) und unter Eiskühlung langsam 1 Stunde weiterreagieren gelassen. Dabei fällt eine dichte, weiße kristalline Masse an. Aus Wasser umkristallisiert 38 g Reinausbeute = 74% d. Th. Schmp. 91—92°.

Semicarbazon, umkristallisiert aus Wasser. Schmp. 211—212°.

Dehydroschleimsäure (XXVIII) *aus dem Formiat*

45 g Formiat, 90 ccm H_2O, 171 ccm 65-proc. HNO_3 wurden unter Rückfluß mit Steigrohr vorsichtig angewärmt bis zum Reaktionsbeginn, nach Ende der heftigen Reaktion ohne Kühlung 4 Stunden stehen gelassen und dann noch $^1/_2$ Stunde zum Sieden erhitzt. Bei Abkühlung scheiden sich 30 g weiße Dehydroschleimsäure ab. Schmp. über 220°. 79% d. Th.

h) Oxydation der Oxymethyl-brenzschleimsäure zu Dehydroschleimsäure

4,5 g Oxymethyl-brenzschleimsäure, 9 ccm Wasser und 17,11 ccm 65-proc. HNO_3 werden wie bei g) zur Reaktion gebracht. Ausbeute 2,5 g Dehydroschleimsäure = 50% d. Th.

i) Oxydation der 5-Methyl-brenzschleimsäure

Die Bedingungen wurden wie bei h) gewählt. Es wurde keine Dehydroschleimsäure erhalten, sondern Oxalsäure.

Aus der mit Soda abgestumpften, aber noch sauren Mutterlösung (p_H 2—3) konnte mit $CaCl_2$ Calziumoxalat abgeschieden werden.

j) Versuch der alkalischen Oxydation mit Perhydrol

Formiat wurde von Perhydrol weder in der Kälte noch in der Hitze oxydiert, bei der Oxydation unter denselben Bedingungen wurde auch Oxymethyl-brenzschleimsäure nicht angegriffen, sondern unverändert zurückerhalten.

V. Zur Darstellung von Dehydroschleimsäure und Dehydroschleimsäure-monoamid

(O. Moldenhauer, G. Trautmann u. *R. Pfluger)*

Nach K. W. Rosenmund und Erich Struck[42]) reagieren aromatische und heterocyclische Halogenverbindungen in Gegenwart von Kupfercyanid mit Kaliumcyanid in wäßriger oder alkoholisch-wäßriger Lösung unter Bildung der entsprechenden Carbonsäuren. Gilman und Mitarbeiter[43]) gehen diesen Weg zur Darstellung der 2,4-Furan-dicarbonsäure.

[42]) Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1749 (1919).
[43]) J. Amer. chem. Soc. **57**, 1146 (1935); Chem. Zbl. **1935**, II, 1361.

Es lag nahe, unter den gleichen Bedingungen die Dehydroschleimsäure[44]), die für Polyesterkondensate Bedeutung gewinnen kann, herzustellen. Als Ausgangsmaterial für diese Umsetzung wurden 5-Brom-brenzschleimsäure und ihre Ester verwendet. Die Bromierung der Brenzschleimsäure haben wir nach der im Versuchsteil angeführten Arbeitsvorschrift vorgenommen. Sie ergab gegenüber den in der Literatur beschriebenen Verfahren[45]) höhere Ausbeuten.

Die Ester der 5-Brom-brenzschleimsäure, und zwar sowohl den Äthylester[46]) als auch den noch unbekannten Methylester, konnten wir in sehr guten Ausbeuten nach der Methode von R. O. Clinton und S. C. Laskowski[47]) darstellen.

Bei der Umsetzung der freien Brom-brenzschleimsäure wurde zur Neutralisation der Carboxylgruppe die doppelte Menge Alkalicyanid genommen oder die entsprechende Menge Bicarbonat zugesetzt. Die Umsetzung erfolgt sowohl in wäßriger als auch in alkoholisch-wäßriger Lösung unter Druck bei Temperaturen von 190—220°.

Da die Reaktion über 2 Zwischenstufen, nämlich die 5-Cyan-brenzschleimsäure und das Dehydroschleimsäure-mono-amid[48]), verlaufen muß, haben wir versucht, diese Zwischenstufen zu isolieren. Es gelang jedoch nicht, selbst beim Arbeiten mit wasserfreien Lösungsmitteln, das bisher noch unbekannte Mononitril der Dehydroschleimsäure auf diesem Wege zu erhalten. Dagegen konnten wir verhältnismäßig leicht das Dehydroschleimsäure-mono-amid gewinnen, wenn wir die Reaktion einerseits bei niedrigeren Temperaturen (150—160°) und andererseits mit Kupfercyanid allein ohne Alkalicyanid durchführen.

Beschreibung der Versuche

5-Brom-brenzschleimsäure

160 g Brenzschleimsäure werden in 120 ccm Eisessig unter schwachem Erwärmen gelöst und in die warme Lösung 200 ccm Brom eingetropft. Sobald die exotherme Reaktion einsetzt, wird der Reaktionskolben zwecks Kühlung in kaltes Wasser getaucht und die Reaktion so zu Ende geführt. Dann erhitzt man

[44]) Phelps u. Hale, American chemical Journ. **25**, 445 (1901); P. A. Yoder u. B. Tollens, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3447 (1901); R. Andrisano, Ann. Chimica **40**, 35 (1950); Chem. Zbl. **1951**, I, 998.

[45]) H. B. Hill u. Sanger, Liebigs Ann. Chem. **232**, 46 (1886); R. M. Whittaker, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **52**, (4), 14 (1933); Chem. Zbl. **1933**, I, 3713; L. Ch. Raiford u. W. G. Huey, J. org. Chemistry **6**, 858 (1941); Chem. Zbl. **1942**, II, 1788.

[46]) A. F. Sheppard, N. R. Winslow u. John R. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2083 (1930); Chem. Zbl. **1930**, II, 398; Roland M. Whittaker, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **52**, (4), 14 (1933).

[47]) J. Amer. chem. Soc. **70**, 3135 (1948); Chem. Zbl. **1950**, II, 874.

[48]) Phelps u. Hale, J. Amer. chem. Soc. **25**, 453 (1901).

das Wasserbad kurz zum Sieden und läßt im Bade langsam erkalten. Das Reaktionsgemisch löst man in 2,5 l siedendem Wasser und filtriert unter Zusatz von Tierkohle. Beim Abkühlen kristallisiert die 5-Brom-brenzschleimsäure in weißen Nadeln, die man nach dem Absaugen durch azeotrope Destillation mit Benzol trocknet. Schmp. 187°.

Ausbeute 120—140 g = 60—70% d. Th.

$C_5H_3O_3Br$	Ber.	C 31,41	H 1,57	Br 41,88	Säurezahl 293
	Gef.	» 31,43	» 1,55	» 43,12	» 294

5-Brom-brenzschleimsäure-methylester

Ein Gemisch aus 190 g Brom-brenzschleimsäure, 100 g Methanol, 300 ccm Äthylenchlorid und 15 ccm konz. Schwefelsäure wird 15 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten gießt man in Wasser, trennt die Äthylenchlorid-Schicht ab und wäscht diese mit verd. Sodalösung. Nach dem Abdestillieren des Äthylenchlorids erhält man den Methylester als festen Rückstand.

Ausbeute 188 g = 91,7% d. Th.

Aus Alkohol kristallisiert der Ester in weißen kurzen Säulen vom Schmp. 68°. (Reinausbeute 170 g = 82%).

$C_6H_5O_3Br$	Ber.	C 35,12	H 2,44	Br 39,02	OCH_3 15,12	V.Z. 273
	Gef.	» 35,23	» 2,52	» 40,01	» 15,0	» 281

Der *5-Brom-brenzschleimsäure-äthylester* wird in gleicher Weise erhalten. Da er bei Zimmertemperatur flüssig ist (Schmp. 17°), wird er durch Vakuumdestillation gereinigt. Sdp. 112°/8. Ausbeute 63%.

$C_7H_7O_3Br$	Ber.	C 38,35	H 3,19	Br 36,53	OC_2H_5 20,54
	Gef.	» 38,03	» 3,15	» 36,31	» 19,8

Dehydroschleimsäure

a) Ein Gemisch von 40 g Brom-brenzschleimsäure, 74 g KCN, 10 g CuCN und 800 ccm Wasser wurde 10 Std. im Autoklaven auf 200—220° erhitzt. Aus der filtrierten Reaktionslösung fällt durch Ansäuern die Dehydroschleimsäure als weiße Kristallmasse aus. Die Kristalle schmelzen nicht unter 320°.

Ausbeute 26 g = 79%.

$C_6H_4O_5$	Ber.	C 46,15	H 2,56	S.Z. 716
	Gef.	» 45,68	» 2,59	» 700

b) 90 g Brom-brenzschleimsäure, 74 g KCN, 23 g CuCN, 70 g $NaHCO_3$ und 900 ccm Wasser werden 10 Stunden im Autoklaven auf 200—220° erhitzt. Aus der angesäuerten Reaktionslösung wurden 97 g rohe Dehydroschleimsäure und daraus durch Umkristallisieren aus Wasser 50 g = 67% reine Säure erhalten. Schmp. über 320°.

$C_6H_4O_5$	Ber.	C 46,15	H 2,56
	Gef.	» 45,73	» 2,58

Dehydroschleimsäure-mono-amid

a) Ein Gemisch von 76 g Brom-brenzschleimsäure, 36 g CuCN, 34 g $NaHCO_3$, 400 ccm Wasser und 80 ccm Alkohol wurde 3 Stunden im Autoklaven auf 125° und 3 Stunden auf 145—150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert, angesäuert und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 280°. Ausbeute 40 g = 65% d. Th.

b) 40 g Brom-brenzschleimsäure-methylester, 32 g KCN, 10 g CuCN, 400 ccm Wasser und 60 ccm Alkohol wurden im Autoklaven 3 Stunden auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde angesäuert, abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 280°. Ausbeute 12 g = 40%.

$C_6H_5O_4N$	Ber.	C 46,45	H 3,23	N 9,03
	Gef.	» 46,11	» 3,40	» 9,06

Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitt. XX[1]): Heptachlorcyclohexane III[2])

Von *Randolph Riemschneider, Herbert Karl* und *Rosel Bös*[3])

(Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem)

(Eingelaufen am 7. Januar 1953)

Zur Konstitutions- und Konfigurationsbestimmung von Polyhalocyclohexanen hat sich außer der Alkali- und Zinkstaubbehandlung die Weiterchlorierung als ein brauchbares Hilfsmittel erwiesen[4, 5, 6a–e]). Allerdings ist die Frage, ob bei Chlorierung der chlorsubstituierten Cyclohexane $C_6H_{11}Cl$ bis $C_6H_4Cl_8$ C—Cl-Bindungen angegriffen werden, bisher nicht quantitativ geprüft worden. Obwohl in den untersuchten Fällen keine von einer gleichzeitigen Konfigurationsänderung begleitete Chlorsubstitution beobachtet worden ist und einige der auf diesem Wege durchgeführten Konfigurationsbestimmungen physikalisch-chemische Messungen bestätigen bzw. durch solche bestätigt werden konnten, halten wir die Prüfung dieser Frage für notwendig. Unter Verwendung der Isotopenmethode sollen in unserem Laboratorium am Beispiel der stufenweisen Chlorierung der 1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexane, $C_6H_6Cl_6$ (I) bis zum Enneachlorcyclohexan entsprechende Versuche durchgeführt werden. Um die experimentellen Voraussetzungen für derartige Untersuchungen zu schaffen, haben wir dieses Beispiel zunächst ohne Verwendung von Isotopen durchgearbeitet, indem die I-Isomeren α bis ε zu 1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor-cyclohexanen, $C_6H_5Cl_7$ (II) und diese zu Oktachlorcyclohexanen, $C_6H_4Cl_8$ sowie Enneachlorcyclohexan, $C_6H_3Cl_9$ chloriert wurden; sehr genau wurde die Zerlegung der meist öligen Chlorierungsprodukte in die Komponenten studiert. Die Untersuchungen der stufenweisen Chlorierung von I über II zu $C_6H_4Cl_8$ und $C_6H_3Cl_9$ (Tab. 1) waren gleichzeitig auch insofern wertvoll, als sich hier die Möglichkeit bot, die im

[1]) Nach einem Vortrag vom 27. 9. 1952 auf der Chemiedozententagung in Braunschweig. Angew. Chem. **64**, 597 (1952).

[2]) Fortsetzung der Mitt. XIII [= Heptachlorcyclohexane II] und Mitt. VII [Heptachlorcyclohexane I], Z. Naturforsch. **6b**, 413 (1951).

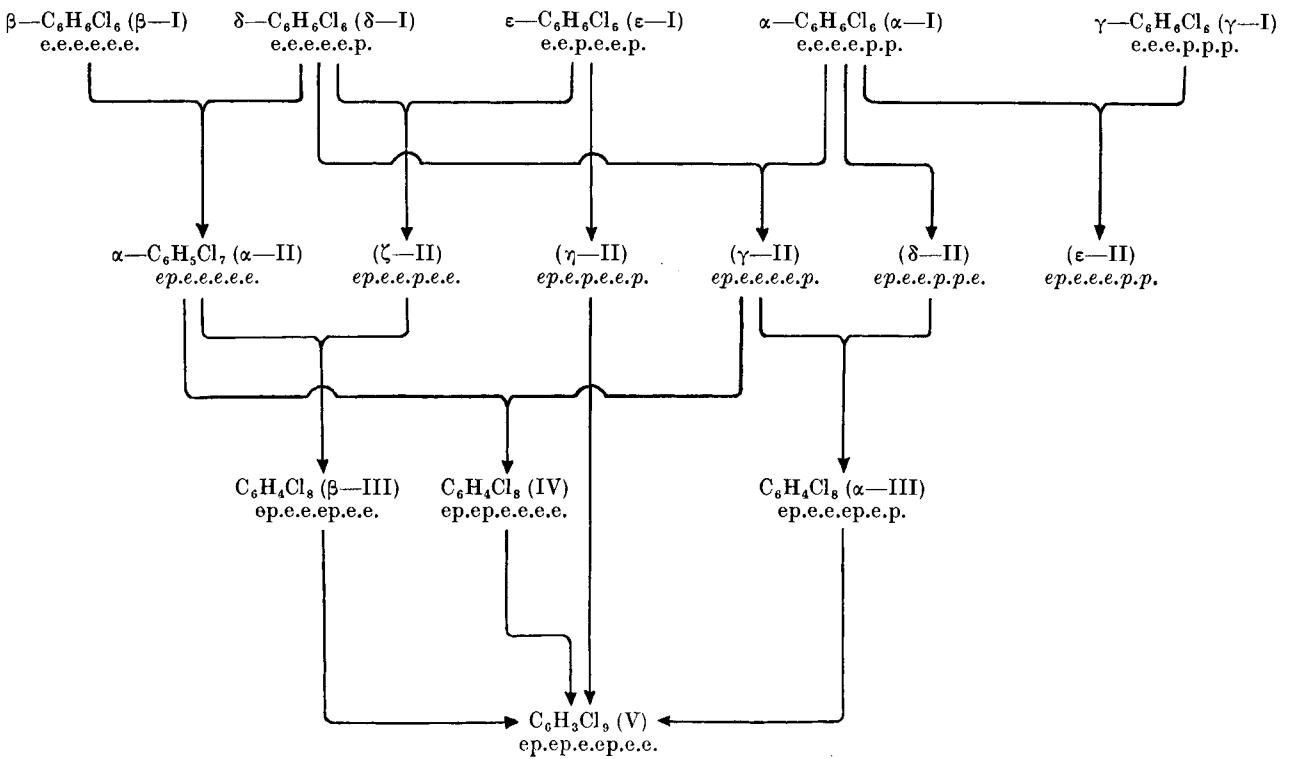
[3]) Anschrift für den Schriftverkehr: Doz. Dr. R. Riemschneider, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[4]) T. Oiwa, R. Yamada, M. Ohno, Bot. Kag. **16**, 111 (1951).

[5]) O. Hassel und K. Lunde, Acta chem. Scand. **4**, 1597 (1950).

[6]) R. Riemschneider: a) Mitt. VI, Z. Naturforsch. **6b**, 339 (1951); b) Mitt. VIII, IX, ebenda, **7b**, 125 (1952); c) Mitt. VII, ebenda **6b**, 413 (1951); d) Mitt. XII, Liebigs Ann. Chem. **576**, 94 (1952); e) Mitt. XXVII, Mh. Chem. (im Druck).

Tab. 1. Die stufenweise Chlorierung von α-, β-, γ-, δ- und ε-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan (α- bis ε-I)



Schrifttum bestehenden Unstimmigkeiten über die durch Chlorierung von I erhältlichen II-Isomeren zu klären und zu beseitigen[7]).

Versuchsergebnisse: Wir begannen unsere Untersuchungen mit der Chlorierung von β-, δ- und ε—I zu II-Isomeren[6b]) sowie der Identifizierung des sog. β—II als β—1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan (β—III)[6c]). Unter Berücksichtigung der Arbeiten von van der Linden[8]), Oiwa und Mitarb.[4]) wurde später die Chlorierung von α- und γ—I miteinbezogen. Mittels chromatographischer Absorption nach Ramsey und anderen Autoren[7]) konnten wir aus den öligen Chlorierungsprodukten von α- bis ε—I insgesamt sechs schmelzpunktsreine II-Isomere abtrennen, von denen je fünf *im offenen Gefäß* zu α—III, β—III bzw. 1,1,2,2,3,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan (IV), *im Einschlußrohr* zu 1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan (V) weiterhalogeniert wurden. Zu V ließ sich jedes II-Isomere mit Ausnahme von ε—II chlorieren. Aus η—II-Chlorierungsprodukten, die im offenen Gefäß hergestellt worden waren, konnten wir weder α- oder β—III noch IV isolieren. Die Chlorierung von α—III, β—III und IV im Einschlußrohr führte in jedem Falle zu V. Die Beziehungen der isolierten sechs II-Isomeren zu α- bis ε—I, α—III, β—III, IV und V zeigt Tab. 1. Unter der Voraussetzung, daß sämtliche Chlorierungen ohne Konfigurationsänderungen verlaufen sind,

Tab. 2

Die Konfigurationen einiger Hexa-, Okta- und Ennea-chlorcyclohexane

Polychlorcyclohexane	Abkürzung	Schmp. °	Konfiguration
α-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan	α—I	158	e.e.e.e.p.p.[10])
β-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan	β—I	309	e.e.e.e.e.e.[12])
γ-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan	γ—I	112,5	e.e.e.p.p.p.[10,4])
δ-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan	δ—I	138	e.e.e.e.e.p.[10,6b])
ε-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan	ε—I	218	e.e.p.e.e.p.[10])
α-1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan	α—III	93	ep.e.e.ep.e.p.[11])
β-1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan	β—III	260	ep.e.e.ep.e.e.[8,9,6c])
1,1,2,2,3,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan	IV	150	ep.ep.e.e.e.e.[9])
1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan	V	95	ep.ep.e.ep.e.e.[9,6])

[7]) F. E. Matthews (J. chem. Soc. [London] **1892**, 103) unterschied α— und β—II vom Schmp. 146° und 260°. Die Existenz des letzteren hat Verfasser[6c]) kürzlich widerlegt. Nach M. L. Coutier (C. R. hebd. Seances Acad. Sci. **1951**, 532) sollen bei der Chlorierung von α— bis ε—I die II-Isomeren α—, β—, γ—, ε—, ζ— und η—II vom Schmp. 143°, 240°, 84°, 96°, 39° und 148° entstehen. L. L. Ramsey und Mitarb. (J. Assoc. off. agric. Chemists **1946**, 337) isolierten zuerst γ—II vom Schmp. 85—86°. G. Scheuing (Naturwissenschaften **1950**, 211) beschrieb ein sogenanntes „δ—II" vom Schmp. 157°. T. Oiwa[4]), M. Nakazima und Mitarb. (Bot. Kag. **1950**, 97) haben δ— und ε—II vom Schmp. 139—140° und 55,5° isoliert. Hinsichtlich der eigenen Versuche über II-Isomere vgl. Mitt. VII, VIII und XIII[1,2,6b]).

[8]) T. v. d. Linden, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **57**, 217 (1938).

lassen sich auf Grund dieser Versuche die Konfigurationen der sechs $C_6H_5Cl_7$ (II)-Isomeren angeben, da ja sowohl die Ausgangsstoffe, $C_6H_6Cl_6$ (I) als auch die Endprodukte der Chlorierungen: $C_6H_4Cl_8$, $C_6H_3Cl_9$ in ihrer Konfiguration aufgeklärt sind (Tab. 2) und von den 20 (32 einschließlich der Spiegelbilder) theoretisch

Tab. 3
Die theoretisch möglichen Sessel-Konfigurationen des 1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor-cyclohexans (II)[a])

Körper	Gegenkörper	Verhältnis der meta p- (ortho e-) Stellungen Körper:Gegenkörper
1,1,2,3,4,5,6.	1,1,2,3,4,5,6.	
ep.e.e.e.e.e.	pe.p.p.p.p.p.	0:6
ep.e.e.e.e.p.*	pe.p.p.p.p.e.*	0:4
ep.e.e.e.p.e.*	pe.p.p.p.e.p.*	1:4
ep.e.e.e.p.p.*	pe.p.p.p.e.e.*	1:2
ep.e.e.p.e.e.	pe.p.p.e.p.p.	0:4
ep.e.e.p.e.p.*	pe.p.p.e.p.e.*	1:3
ep.e.e.p.p.e.*	pe.p.p.e.e.p.*	1:2
ep.e.p.e.e.p.*	pe.p.e.p.p.e.*	1:2
ep.e.p.e.p.e.	pe.p.e.p.e.p.	3:3 (2:0)
ep.p.e.e.e.p.	pe.e.p.p.p.e.	1:3

a) Ausschließlich der Spiegelbilder. — Die mit * versehenen Konfigurationen sind asymmetrisch gebaut. Über die II-Konfigurationen einschließlich der Spiegelbilder vgl. Mitt. XXI dieser Reihe.

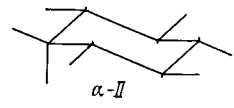
Tab. 4
1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor-cyclohexan-Konfigurationen aus α- bis ε-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan

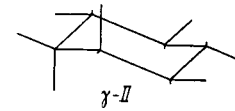
Hexachlorcyclohexan		Heptachlorcyclohexan-Konfiguration[b])
Isomeres	Konfiguration	
	1,2,3,4,5,6.	1,1,2,3,4,5,6.
β	e.e.e.e.e.e.	ep.e.e.e.e.e.
δ	e.e.e.e.e.p.	ep.e.e.e.e.e. ep.e.e.e.e.p. ep.e.e.e.p.e. ep.e.e.p.e.e.
α	e.e.e.e.p.p.	ep.e.e.e.e.p. ep.e.e.e.p.p. ep.e.e.p.p.e.
ε	e.e.p.e.e.p.	ep.e.e.p.e.e. ep.e.p.e.e.p.
γ	e.e.e.p.p.p.	ep.e.e.e.p.p. ep.p.e.e.e.p.

b) Ohne Berücksichtigung der Gegenkörper (Tab. 3).

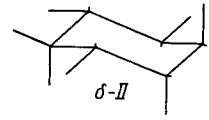
möglichen Sessel-Konfigurationen des 1,1,2,3,4,5,6-Heptachlorcyclohexans (II) (Tab. 3) nur acht[8a]) bei der Chlorierung von α- bis ε—I entstehen können (Tab. 4). Die Konfigurationen der sechs II-Isomeren sind:

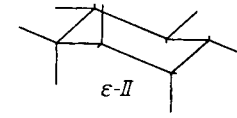
α—II = ep.e.e.e.e.e.,
γ—II = ep.e.e.e.e.p.,



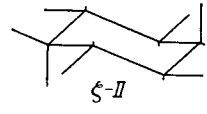


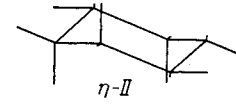
δ—II = ep.e.e.p.p.e.,
ε—II = ep.e.e.e.p.p.,





ζ—II = ep.e.e.p.e.e.,
η—II = ep.e.p.e.e.p.





Tab. 1

Unsere Ergebnisse über die Konfigurationen von α-, γ-, δ-, ε—II stehen im Einklang mit den Veröffentlichungen von Morino[9]), Oiwa[4]) und Nakazima[7]). Die von uns isolierten II-Isomeren α, γ, δ und ε schmolzen bei 152°, 85°, 140° und 54—55°. Die Coutierschen Angaben[7]) über α-, β-, ε-, ζ- und η—II erwiesen sich als unzutreffend. Das von Scheuing beschriebene sog. „δ—II" ist möglicherweise identisch mit α- oder ζ—II. β—II existiert nicht[6c]).

Weitere Versuche zur Isolierung von II-Isomeren sowie die Prüfung der Frage, ob bei der Chlorierung von Polychlorcyclohexanen Konfigurationsänderungen auftreten, sind im Gange. Vor allem die Untersuchungen des zuletzt genannten Problems bitten wir uns einige Zeit zu überlassen.

Beschreibung der Versuche

Chlorierung von δ—1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan (δ—I)

5,82 g (0,02 Mol) δ—I vom Schmp. 138°, suspendiert in 50 ccm CCl_4 wurden unter Rühren bei 30° in eine Lösung von 7,1 g (0,1 Mol) Cl_2 in 200 ccm CCl_4 gegeben und mit einer UV-Lampe bestrahlt. Nach 80 Min. wurde das Lösungsmittel i. V. im Dunkeln abgezogen, das Öl (7,2 g) in 50 ccm Petroläther-Nitromethan aufgenommen und nach der Methode von Ramsey u. a. Autoren[7])

[8a]) Ohne die Gegenkörper der Konfigurationen ep.e.e.e.p.p. und ep.p.e.e.e.p. (Tab. 3).

[9]) Y. Morino, I. Miyagawa und T. Oiwa, Bot. Kag. **15**, 181 (1950).

chromatographiert. Nachdem die Lösung des δ—I-Chlorierungsproduktes in die Chromatographiersäule gegeben worden war, eluierten wir mit Petroläther-Nitromethan 19 Fraktionen à 25 ccm, die nach Abdampfen des Lösungsmittels gewogen und untersucht wurden. Die ersten 5 Fraktionen konnten verworfen werden. Die folgenden Fraktionen enthielten: β—III, IV, V — β—III, IV, II-Isomere — II-Isomere — II-Isomere, δ—I — δ—I. Die einander entsprechenden II-Fraktionen von sechs getrennt aufgearbeiteten δ—I-Chlorierungen wurden vereinigt und erneut chromatographiert. Rein erhalten wurden die II-Isomeren vom Schmp. 152° (= α—II), 85° (= γ—II) und 154° (= ζ—II), umkristallisiert aus Äthanol. Der Mischschmelzpunkt mit den aus δ-2,3,4,5,6-Pentachlor-cyclohexen-(1)-Chlorierungsprodukten isolierten II-Isomeren α und γ[6b]) lag bei 151° bzw. 85°. ζ-II zeigte mit den aus ε-I-Chlorierungen abgetrennten ζ-Präparaten ebenfalls keine Schmelzpunktsdepression.

ζ-$C_6H_5Cl_7$ (325)	Ber.	C 22,1	H 1,55	Cl 76,3
	Gef.	» 22,0	» 1,63	» 76,1

Die Analysenwerte für das neben ζ-II aus ε-I gewonnene η-Isomere lauten:

η-$C_6H_5Cl_7$ (325)	Ber.	C 22,1	H 1,55	Cl 76,3
	Gef.	» 22,3	» 1,50	» 76,0

Über die Chlorierung von ε-I wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Chlorierung von δ—1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor-cyclohexan (δ—II)

1,63 g (0,005 Mol) δ—II vom Schmp. 140° wurden in der oben angegebenen Weise bei 20° chloriert und zur Isolierung des gebildeten α—III chromatographiert. Es wurden 0,3 g α—1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan (α—III) vom Schmp. 93° erhalten; Mischschmp. mit einem aus p-Dichlorbenzol-Chlorierungsprodukten isolierten α—III-Präparat[11]): 93°.

Chlorierung von γ—1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor-cyclohexan (γ—II)

Zu einer Lösung von 1,63 g (0,005 Mol) γ—II vom Schmp. 85° in 100 ccm CCl_4 wurde bei 15° unter Belichtung mit einer UV-Lampe eine Lösung von 3,5 g (0,05 Mol) Cl_2 in 50 ccm CCl_4 gegeben. Versuchsdauer 150 Min. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand (1,9 g) wurde chromatographiert. Wir isolierten 0,2 g α—III vom Schmp. 93° und 0,5 g 1,1,2,2,3,-4,5,6-Oktachlor-cyclohexan (IV) vom Schmp. 150°, beide umkristallisiert aus Äthanol.

Chlorierung von α—1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan (α—III)

3,6 g (0,01 Mol) α—III vom Schmp. 93° wurden mit 35 g Cl_2 in einem Bombenrohr eingeschmolzen. Nach zwei Tagen hatte sich das α—III völlig gelöst. Nach

[10]) Z. B. O. Bastiansen, Ø. Ellefsen und O. Hassel, Research **2**, 248 (1949).
[11]) R. Riemschneider, Angew. Chem. **64**, 597 (1952) und Mitt. XXVII, Mh. Chem. (im Druck).
[12]) R. G. Dickinson und C. Bilicke, J. Amer. chem. Soc. **50**, 764 (1928).

einigen Wochen wurde das Rohr geöffnet und der Inhalt aus Äthanol umkristallisiert: 3 g 1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan (V) vom Schmp. 95°.

Über die Chlorierung der anderen I- und II-Isomeren haben wir in Mitt. VII und XIII[2] berichtet.

Isolierung der 1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexane (I)

Die für diese und frühere Untersuchungen verwendeten I-Isomeren α, β, γ und δ wurden nach der im 9. Beih., 1. Erg.-Bd. zur „Pharmazie" 1950, S. 750 bis 751 bekanntgegebenen Vorschrift durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol-Chlorierungsprodukten abgetrennt: α—I vom Schmp. 158°; β—I vom Schmp. 309°; γ—I vom Schmp. 112,5° und δ—I vom Schmp. 138°. Die γ—I-reichen Fraktionen brauchten wir seit 1951 nicht mehr auf reines γ—I zu verarbeiten, da uns die Firma C. H. Boehringer Sohn eine größere Menge γ—I vom Schmp. 112° zur Verfügung gestellt hat, wofür an dieser Stelle gedankt sei. ε—I vom Schmp. 218° haben wir durch chromatographische Absorption von seinen Isomeren getrennt. Wie zur Trennung von II-, III-Isomeren und IV benutzten wir auch in diesem Falle die im Prinzip von Ramsey und Mitarbeiter[7]) vorgeschlagene Methode der Chromatographie auf Kieselsäure, die mit Nitromethan imprägniert ist, und eluierten mit Petroläther-Nitromethan. Sehr wertvoll waren für diese Untersuchungen die Hinweise von C. Granger und X. Thiesse[13]) über die Abtrennung von ε—I.

Behandlung von α- bis η—1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor-cyclohexan (α- bis η—II) mit Zinkstaub

Um alle aus I-Chlorierungsprodukten isolierten II-Isomeren als Vertreter der 1,1,2,3,4,5,6-Reihe zu identifizieren, wurden sie einer Zinkstaubbehandlung unterworfen, wobei in jedem Falle Chlorbenzol resultierte: 1 g II-Isomeres wurde mit 3 g Zinkstaub in 5 ccm Wasser unter Rühren erhitzt, wobei die Temperatur so niedrig wie möglich gehalten wurde[14]). Nach 2 Stunden wurde mit Äther extrahiert und das Lösungsmittel nach dem Trocknen abdestilliert. Das zurückbleibende Öl konnte durch Nitrierung zum 4-Chlor-nitrobenzol vom Schmp. 82—83,5° als Chlorbenzol identifiziert werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die Förderung der vorliegenden Arbeit bestens gedankt.

[13]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **232**, 2456 (1951).

[14]) Vgl. auch Mitt. XIV, Anz. Schädlingskunde **25**, 89 (1952).

Über innermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Reihe. III[1])

Synthese und Hydratisierung des Apo-isofenchens

Von *Siegfried Beckmann* und *Roland Bamberger*

(Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Stuttgart-Hohenheim)

(Eingelaufen am 24. Februar 1953)

Das bisher nur wenig untersuchte Apoisofenchen (Camphenilen) (II) ist von S. Nametkin und Z. Alexandroff[2]) aus einem sterisch nicht einheitlichen β-Fenchocamphorol über das Xanthogenat gewonnen worden, sowie von G. Komppa und T. Hasselström[3]) durch Behandeln von β-Fenchocamphorylchlorid mit Kaliumamylat und — unter Umlagerung — aus Apobornylchlorid mit Anilin.

Durch die Dien-Synthese sind nun zahlreiche Terpene zugänglich geworden, die früher überhaupt nicht oder auf sehr umständlichen Wegen zu erhalten waren. Auch das Apoisofenchen haben wir jetzt auf einfache Weise und mit guter Ausbeute gewinnen können. Durch Addition von α-Methyl-acrolein an Cyclopentadien entsteht der feste und sterisch praktisch einheitliche ungesättigte Aldehyd, 2-Methyl-2-formyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(5) (I), der bisher nur in der Patentliteratur[4]) kurz erwähnt ist. Die Addition erfolgt schon beim Erwärmen der Komponenten auf etwa 50°, so daß die in den Patenten angegebene Anwendung von Druck und höheren Temperaturen sich erübrigt. Nach den Anschauungen von K. Alder und G. Stein[5]) über den sterischen Verlauf der Dien-Synthese sollte bei diesem Aldehyd die Methylgruppe in *exo*-Stellung, die Aldehydgruppe in *endo*-Stellung stehen. Doch ist die Konfiguration des Aldehyds für die vorliegende Arbeit belanglos, da durch die nachfolgende Reduktion der Aldehydgruppe zur Methylgruppe das eine Asymmetriezentrum aufgehoben wird. Die Reduktion zum Apoisofenchen (II) wurde durch Überführen des ungesättigten Aldehyds

[1]) 2. Mitteilung: Liebigs Ann. Chem. **574**, 76 (1951).

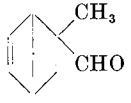
[2]) Liebigs Ann. Chem. **467**, 191 (1928).

[3]) Liebigs Ann. Chem. **497**, 116 (1932).

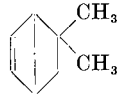
[4]) Lyndhurst Chemical Corp., H. B. van Joy u. J. B. Rust, U.-S.-Pat. 2373568; C. **1945**, II, 584; Shell Development Co., R. C. Morris u. E. C. Shokal, U.S.-Pat. 2407508 v. 10. 9. 1946; C. **1952**, 5009.

[5]) Liebigs Ann. Chem. **514**, 1, 197 (1934); Angew. Chem. Ausg. A **50**, 510 (1937).

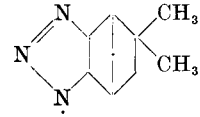
in das Hydrazon und Behandlung des letzteren mit Ätzkali und Platinkohle in sehr glatter Weise bewirkt.



I



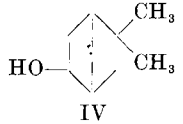
II



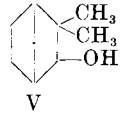
III

Das Apoisofenchen addiert schon in der Kälte Phenylazid zu einem Dihydro-triazol-derivat (III). Es zeigt damit das für endocyclisch ungesättigte Kohlenwasserstoffe des gespannten Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Ringsystems charakteristische erhöhte Reaktionsvermögen gegenüber Phenylazid[6]).

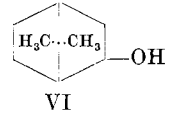
Von besonderem Interesse erschien das Verhalten des Apoisofenchens (II) bei der Hydratisierung in Gegenwart starker Säuren. Bei diesen Reaktionen treten bekanntlich sehr häufig Umstellungen des Kohlenstoffgerüstes ein. In diesem Falle mußte eine Wagner-Meerweinsche Umlagerung, ähnlich wie wir das früher beim Parasanten[7]) gezeigt haben, zu einem Alkohol derselben Konstitutionsformel führen wie die Hydratisierung ohne Umlagerung. Gleichzeitig war aus Analogiegründen das Eintreten einer 2,6-Verschiebung zu erwarten. Beim Behandeln des Apoisofenchens sowohl mit Eisessig/Schwefelsäure nach Bertram-Walbaum, als auch mit Chlorwasserstoff und anschließender Verseifung der Ester, entstand als Hauptprodukt das ohne Umlagerung bzw. durch eine „unsichtbare" Wagner-Meerwein-Umlagerung gebildete β-Isofenchocamphorol (IV). Bei der Reinigung des rohen Alkohols über die sauren Phthalsäureester konnte aber außerdem noch eine kleine Menge Apoisoborneol (α-Isofenchocamphorol) (VI) isoliert werden. Bei der Oxydation des Alkoholgemisches mit Kaliumpermanganat wurde neben reichlich *cis*-Apofenchocamphersäure, dem normalen oxydativen Abbauprodukt des β-Isofenchocamphorols, auch noch eine kleine Menge eines gegen Permanganat resistenten Ketons gefunden, das über das Semicarbazon mit Camphenilon identifiziert wurde. Demnach mußte bei der Hydratisierung des Apoisofenchens auch eines der beiden diastereomeren Camphenilole (V) entstanden sein.



IV



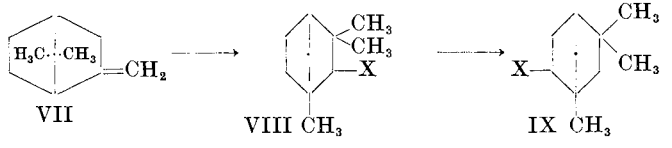
V



VI

[6]) K. Alder u. G. Stein, Liebigs Ann. Chem. **485**, 211 (1931).
[7]) S. Beckmann u. R. Bamberger, Liebigs Ann. Chem. **574**, 76 (1951).

Die Entstehung des Camphenilols (V) aus dem Apoisofenchen (II) kann nur durch eine 2,6-Verschiebung, die des Apoisoborneols (VI) durch eine sich daran anschließende Wagner-Meerwein-Umlagerung gedeutet werden, es sei denn, daß man eine tricyclische Zwischenstufe, z. B. ein „nichtklassisches" Apocycloniumion annimmt, etwa der Art, wie es neuerdings von Roberts[8]) zur Diskussion gestellt wurde. Bei einer Umlagerungsreaktion ähnlicher Art hat Toivonen[9]) kürzlich den Reaktionsablauf in zwei Stufen nachweisen können: bei der Hydratisierung des α-Fenchens (VII) konnte durch vorzeitige Unterbrechung der Reaktion die Anwesenheit von *exo*-Fencholester (VIII) im Reaktionsgemisch festgestellt werden, der nur durch Wagner-Meerwein-Umlagerung aus α-Fenchen entstanden sein konnte. Das Endprodukt der Reaktion war Isofencholester (IX), der wiederum nur durch 2,6-Verschiebung aus dem *exo*-Fencholester entstehen konnte. Es dürfte naheliegen, auch den oben beschriebenen Übergängen einen ähnlichen Reaktionsverlauf zugrunde zu legen.



VII VIII CH_3 IX CH_3

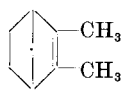
Die Umkehrung des Überganges Apoisofenchen → Apoisoborneol liegt übrigens vor bei der Bildung des Apoisofenchens (II) aus Apobornylchlorid (VI, OH = Cl), die schon G. Komppa und T. Hasselström[2]) beobachtet haben.

Einschließlich der oben behandelten Fälle ist nun schon eine ganze Reihe von Beispielen für das Eintreten einer 2,6-Verschiebung bei kryptoionisch verlaufenden Reaktionen bicyclischer Terpenderivate bekanntgeworden. Wir glauben daher, die 2,6-Verschiebung als einen ganz allgemeinen Umlagerungstypus der Wagner-Meerweinschen und der Nametkinschen Umlagerung an die Seite stellen zu dürfen.

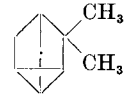
L. Ruzicka und F. Liebl[10]) haben seinerzeit bei der Wasserabspaltung aus einem allerdings nicht ganz einheitlichen β-Fenchocamphorol (IV) mittels Kaliumbisulfat Santen (X) erhalten. Es war daher interessant zu prüfen, wie sich das diastereomere β-Isofenchocamphorol (IV) bei derselben Reaktion verhält. Es stand uns zu diesem Zwecke eine kleine Menge reinsten β-Isofenchocamphorols

[8]) Privatmitteilung; vgl. auch J. D. Roberts u. C. C. Lee, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5009 (1951).
[9]) Suomen Kemistilehti B **24**, 62 (1951).
[10]) Helv. chim. Acta **6**, 271 (1923).

zur Verfügung, die bei der Wasserabspaltung ein Gemisch von Apoisofenchen (II) und Apocyclen (XI) ergab. Santen konnte im Reaktionsprodukt nicht nachgewiesen werden.



X



XI

Der deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung, der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, für die Überlassung von Ausgangsmaterial.

Beschreibung der Versuche

2-Methyl-2-formyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(5) (I)

140 g α-Methyl-acrolein (2 Mol) werden mit 165 g frisch destillierten Cyclopentadiens (2,5 Mol) und 3 g Hydrochinon auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt, bis das Sieden aufhört. Dauer 2 bis 3 Stunden. Das Reaktionsprodukt wird i. V. unter Stickstoff destilliert.

Fraktion I: Sdp. bis 65°/15 40 g α-Methyl-acrolein und Dicyclopentadien.

Fraktion II: Sdp. 66—75°/15 225 g Additionsprodukt (= 74% d. Th.).

Fraktion II wird nochmals destilliert und erstarrt dabei in der Vorlage zu farblosen Kristallen von angenehmem Geruch, die roh bei 56—58° schmelzen. Zur Reinigung wird der ungesättigte Aldehyd in das Semicarbazon übergeführt, dieses aus wasserhaltigem Methanol umkristallisiert und mit Oxalsäure im Wasserdampfstrom zerlegt. Der reine Aldehyd wird in Äther aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und im Stickstoffstrom destilliert. Sdp. 74—75°/15, Schmp. 67—68°.

Das Semicarbazon kristallisiert sofort aus, wenn man eine alkoholische Lösung des ungesättigten Aldehyds mit einer konz. wäßrigen Lösung von Semicarbazid-acetat zusammengibt. Nach dem Umkristallisieren aus wasserhaltigem Alkohol bildet es farblose, flache Nadeln vom Schmp. 192—193°.

$C_{10}H_{15}ON_3$ (193,24)	Ber.	C 62,18	H 7,77
	Gef.	» 61,96	» 7,42

Das Oxim bildet farblose Kristalle. Sdp. 112—114°/12, Schmp. 41—42°.

$C_9H_{13}ON$ (151,20)	Ber.	N 9,26	Gef. N 9,11

2-Methyl-2-formyl-bicyclo-[1,2,2]-heptan-(5)

Das Semicarbazon des ungesättigten Aldehyds wird in Methanol gelöst, mit etwas Pd-Kolloid versetzt und bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff ist in kurzer Zeit aufgenommen. Das abgeschiedene Pd wird abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das auskristallisierte getrocknete Semicarbazon des hydrierten Aldehyds wird mit der gleichen Menge Oxalsäure versetzt und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wird ausgeäthert und der gesättigte Aldehyd nach dem Vertreiben des Äthers im Stickstoffstrom destilliert. Sdp. 75°/12, Schmp. 15°.

Das Semicarbazon bildet nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol farblose Blättchen vom Schmp. 193—194°.

$C_{10}H_{17}ON_3$ (195,25)	Ber. C 61,54	H 8,71	N 21,53
	Gef. » 61,17	» 8,62	» 21,18

Das Oxim bildet ein dickes, farbloses Öl. Sdp. 123—124°/17.

$C_9H_{15}ON$ (153,22)	Ber. N 9,10	Gef. N 9,11

Hydrazon und Azin des 2-Methyl-2-formyl-bicyclo-[1,2,2]-heptens-(5)

132 g des rohen ungesättigten Aldehyds (I) werden mit 350 ccm Alkohol und 250 ccm 25-proc. Hydrazinhydrat 7 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Dann werden 300 ccm Alkohol abdestilliert, das Hydrazon mit Wasser gefällt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird 6-mal mit Wasser gewaschen und über Chlorcalzium getrocknet. Nach dem Vertreiben des Äthers hinterbleibt das Hydrazon als dickflüssiges Öl (123 g), das wegen Zersetzungsgefahr nicht destilliert wird.

Beim Stehen in der Kälte scheidet sich aus dem rohen Hydrazon eine kleine Menge farbloser Kristalle ab, die aus wäßrigem Methanol umkristallisiert werden. Farblose Prismen vom Schmp. 137—138°. Sie erwiesen sich als das aus 2 Mol Aldehyd und 1 Mol Hydrazin gebildete Azin.

$C_{18}H_{24}N_2$ (268,39)	Ber. C 80,55	H 9,01	N 10,44
	Gef. » 80,62	» 8,88	» 10,95

Apoisofenchen (Camphenilen) (II)

Ein Claisen-Kolben von 250 ccm Inhalt wird mit 10 g fein gepulvertem Ätzkali[11]) und 0,5 g Platinkohle beschickt und in einem Ölbad auf 180—190° erwärmt. 115 g des rohen ungesättigten Hydrazons werden unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstroms langsam zugetropft. Der entstehende Kohlenwasserstoff destilliert kontinuierlich über und wird in einer eisgekühlten Vorlage aufgefangen. Er wird mit kalter verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Durch mehrmaliges Destillieren über Natrium wird er rein erhalten. Ausbeute 45 g. Sdp. 129—130°/730, Schmp. 27—28°, übereinstimmend mit den Angaben von Nametkin und Alexandroff[2]).

Bei der Oxydation des Apoisofenchens mit kalter, soda-alkalischer 4-proc. Permanganatlösung wird die *cis-Apofenchocamphersäure* erhalten. Schmp. und Mischschmp. 144—145°.

Dihydrotriazolderivat (III): 3,2 g Apoisofenchen und 3 g Phenylazid werden in einem geschlossenen Gefäß 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, die entstandene harte Kristallmasse wird aus Methanol umkristallisiert. Farblose längliche Prismen vom Schmp. 131—132°.

$C_{15}H_{19}N_3$ (241,32)	Ber. C 74,65	H 7,94	N 17,41
	Gef. » 75,08	» 8,05	» 17,01

Hydratisierung des Apoisofenchens

50 g Apoisofenchen werden mit 120 ccm Eisessig und 1,5 ccm 50-proc. Schwefelsäure 6 Stunden auf dem Wasserbade mit aufgesetztem Steigrohr erwärmt. Das entstandene Acetat wird mit Wasser ausgefällt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit kalter verd. Sodalösung und Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Sdp. 96—98°/15.

[11]) Bei Verwendung von Ätznatron statt Ätzkali ist eine Badtemperatur von 200—220° erforderlich.

Das Acetat wird mit alkoholischer Kalilauge verseift, das entstandene Alkoholgemisch mit Wasser gefällt und ausgeäthert. Sdp. 92—94°/12, Schmp. 25—27°. Ausbeute 45 g.

Zwecks Feststellung der Zusammensetzung des entstandenen Alkoholgemisches wurden 3,5 g mit alkalischer Permanganatlösung 25 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt und anschließend 2 Stunden auf 60° erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasserdampf destilliert, wobei eine geringe Menge eines Öles mit charakteristischem Ketongeruch überging. Das Keton lieferte 0,2 g Semicarbazon, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 222—223° schmolz und mit *Camphenilonsemicarbazon* (Schmp. 222—223°) keine Depression gab.

Die nach der Wasserdampfdestillation zurückbleibende Lösung wurde vom Braunstein filtriert, im CO_2-Strom auf dem Wasserbade eingeengt und angesäuert. Durch Ausäthern wurden 3,5 g einer kristallisierenden Säure gewonnen, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther bei 144,5—145° schmolz. Sie wurde durch Mischschmelzpunkt mit *cis-Äpofenchocamphersäure* identifiziert.

6 g des rohen Alkoholgemisches wurden mit Bichromat/Schwefelsäure zum Keton oxydiert. Sdp. 80—82°. Das daraus hergestellte Semicarbazon schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wasserhaltigem Methanol bei 193—194° und erwies sich als identisch mit β-*Fenchocamphoronsemicarbazon* (Schmp. 193—194°).

Der größte Teil des rohen Alkohols wurde durch 8-stündiges Erwärmen mit Phthalsäureanhydrid auf dem Wasserbade in den sauren Phthalsäure-ester übergeführt. Durch mühselige fraktionierte Kristallisation aus Benzol/Ligroin, Benzol, Acetonitril und wasserhaltigem Methanol wurde versucht, das Phthalatgemisch zu trennen. Es wurde aber stets nur ein Phthalat vom Schmp. 130° abgetrennt, das durch Mischschmp. mit dem sauren Phthalat des β-*Isofenchocamphorols* (Schmp. 130—131°) identifiziert wurde. Ein Teil des Phthalats aus den Mutterlaugen wurde daher einer fraktionierten Verseifung unterworfen. Er wurde in überschüssiger Sodalösung gelöst und Wasserdampf durchgeleitet. Nachdem etwa die Hälfte des Phthalats verseift war, wurde der Rückstand rasch abgekühlt und durch Ansäuern die noch unverseiften Phthalate zurückgewonnen. Da das Phthalat des β-Isofenchocamphorols sehr leicht verseift wird[12]), war damit zu rechnen, daß die Phthalate der anderen Alkohole im unverseiften Anteil angereichert sein würden. Das war in der Tat der Fall. Es konnte so eine Kristallfraktion gewonnen werden, die über 130° schmolz und, mit dem sauren Phthalat des β-Isofenchocamphorols gemischt, eine Depression gab. Durch vielfach wiederholtes Umkristallisieren aus wasserhaltigem Methanol stieg der Schmp. auf 171—172°. Da die Substanzmenge stark zusammengeschrumpft war, wurde von einer weiteren Reinigung abgesehen. Mit dem sauren Phthalat des Camphenilols I (Schmp. 178—179°) gab die Substanz eine starke Depression, nicht dagegen mit dem sauren Phthalat des Apoisoborneols (α = Isofenchocamphorols) (Schmp. 174—175°). Auch die Kristallform deutete darauf hin, daß hier das saure Phthalat des *Apoisoborneols* vorlag.

Die Hydratisierung des Apoisofenchens nach Bertram-Walbaum ergab somit als Hauptprodukt β-Isofenchocamphorol neben wenig Camphenilol und Apoisoborneol. Die Hydratisierung des Apoisofenchens wurde auch mit trockenem Chlorwasserstoff in Ätherlösung durchgeführt. Das ölige Chlorid (Sdp. 78—79°/15) gab bei der Verseifung mit Kalkmilch ein halbfestes Alkoholgemisch ähnlicher Zusammensetzung wie die Hydratisierung nach Bertram-Walbaum.

[12]) G. Komppa u. S. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. **537**, 143 (1939).

Apoisofenchen und Apocyclen aus β-Isofenchocamphorol

5,2 g reinsten β-Isofenchocamphorols werden mit 12,5 g fein gepulvertem Kaliumbisulfat unter Einleiten von CO_2 und unter Rückfluß eine Stunde auf 180—200° erhitzt. Der entstandene Kohlenwasserstoff wird im CO_2-Strom abdestilliert, von etwas Wasser abgetrennt, über Chlorcalcium getrocknet und über Natrium destilliert. Sdp. 131,5—133°/730.

Der Kohlenwasserstoff erstarrt in der Kälte zu einer farblosen Kristallmasse, Schmp. 22—23°. Er entfärbt kalte soda-alkalische Permanganatlösung sofort, desgleichen Brom in Chloroformlösung.

Ein Teil des Kohlenwasserstoffs wird mit überschüssiger soda-alkalischer Permanganatlösung 10 Stunden geschüttelt und anschließend eine Stunde auf 70° erwärmt. Dabei bleibt ein Teil des Kohlenwasserstoffs unangegriffen. Er wird mit Wasserdampf übergetrieben und kristallisiert dabei im Kühler. Er entfärbt weder soda-alkalische Permanganatlösung noch Brom in Chloroform. Nach dem Abpressen auf Ton schmilzt er bei 39—40° und gibt, mit *Apocyclen* (Schmp. 40—41°) gemischt, keine Depression des Schmelzpunktes.

Ein anderer Teil des Kohlenwasserstoffs wird mit Phenylazid 3 Tage in einem verschlossenen Gefäß stehen gelassen. Die beim Eindunsten der Lösung im Vakuum-Exsikkator erhaltenen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 130,5—131°. Mit einem Addukt aus *Apoisofenchen* und Phenylazid (Schmp. 131—132°) gemischt, tritt keine Depression ein.

Über die Alkaloide aus Calebassen-Curare VII*)

Von *Theodor Wieland* und *Hans Merz*

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main)

(Eingelaufen am 7. März 1953)

(Mit 1 Figur im Text)

Die Isomerisierung des C-Strychnotoxins I

Das Hauptalkaloid der Rotstoffgruppe, von der einige Vertreter auch aus der Rinde von *Strychnos toxifera* isoliert werden konnten[1]), ist das in München vor 12 Jahren aus Calebassen erhaltene C-Toxiferin II[2]). Es wurde 5 Jahre später von P. Karrer aus demselben Material isoliert und mit dem Namen C-Calebassin**) belegt[3]). Das

*) VI. Mitteilung, Chem. Ber. **85**, 731 (1952).

**) Das Präfix C ist bekanntlich eine Abkürzung für Calebassen —

[1]) Liebigs Ann. Chem. **547**, 173 (1941).

[2]) Liebigs Ann. Chem. **547**, 166 (1941).

[3]) Helv. chim. Acta **29**, 1854 (1946).

in München vor 15 Jahren ebenfalls aus Calebassen gewonnene C-Curarin II[4]) stellt gleichermaßen einen Rotstoff dar, der, wie in unserer letzten Mitteilung berichtet wurde, mit dem Hauptalkaloid in engster verwandschaftlicher Beziehung steht. Aus der Tatsache, daß man also zwei eng verwandte Naturstoffe mit drei grundverschiedenen Namen versehen hat, entstehen Verwechslungsmöglichkeiten, weshalb wir für die ganze Rotstoffgruppe die Bezeichnung Strychnotoxine, für ihren markantesten Vertreter C-Strychnotoxin I und für das aus ihm erhältliche C-Curarin II den Namen C-Strychnotoxin Ia vorgeschlagen haben[5]). Dies scheint uns trotz der ablehnenden Haltung Karrers gerechtfertigt[6]), da unser Vorschlag in konsequenter Fortführung der Münchner Nomenklatur dem pflanzlichen Ursprung der Alkaloidgruppe *(Strychnos toxifera)* Rechnung trägt und der mehr zufälligen Verpackung des Pflanzenextraks keine Bedeutung zumißt.

Wir haben die zunächst unerklärliche Verwandlung von C-Strychnotoxin I in Ia[7]) nunmehr einer genaueren Untersuchung unterzogen. Sie trat von Fall zu Fall ein, wenn man die methanolische Lösung von C-Strychnotoxin I zur Umkristallisation mit Äther versetzte, wobei dann zwei kristallographisch und toxikologisch verschiedene Präparate erhalten wurden. Die Verschiedenheit erstreckt sich auch auf das spektroskopische Verhalten in alkalicher Lösung, wo nur C-Strychnotoxin I, nicht aber Ia, die von P. Karrer und Mitarb.[6]) beschriebene Rotverschiebung zeigt. Das Phänomen der Umlagerung hat sich bald in sehr einfacher Weise aufklären lassen: Setzt man der methanolischen Lösung des wirksameren Alkaloids (I) einige Tropfen Eisessig oder methanolische Salzsäure zu, so fällt mit Äther das weniger toxische Isomerisierungsprodukt (Ia) in Form seiner charakteristischen Nadeln aus. Dieselbe Umwandlung tritt dann ein, wenn man die wäßrig salzsaure Lösung von I im Exsiccator zur Trockne eindampft und anschließend die Umkristallisation aus Methanol/Äther vornimmt, wobei wir nicht ausschließen können, daß hierbei noch vorhandene Spuren der Mineralsäure die Umlagerung bewirkt haben. Im Besitz dieser sicheren Methoden gelang es jetzt auch ohne Schwierigkeit, je eine Originalprobe des Alkaloids aus München und Zürich*) umzuwandeln.

Die Rückverwandlung von Ia in I ließ sich bei der gelösten Substanz bisher nicht verwirklichen. Nach dem Abdampfen einer wäßrig ammoniakalischen Lösung von Ia im Exsiccator hinterblieb ein Rückstand, der sich unverändert aus Methanol/Äther in den

[4]) Liebigs Ann. Chem. **536**, 71 (1938).
[5]) Chem. Ber. **85**, 736 (1952).
[6]) Helv. chim. Acta **36**, 102 (1953).
[7]) Chem. Ber. **85**, 735 (1952).
*) Herrn Prof. P. Karrer danken wir bestens für die Überlassung.

Nadeln der Ausgangssubstanz kristallisieren ließ. Hingegen fanden wir, daß die Aktivierung wohl gelingt, wenn man durch Salzbildung mit einem geeigneten Anion in saurer Lösung es erreicht, daß sich die aktivere Komponente (I) als schwerer löslich abscheidet. Dies ist vor allem bei der Ausfällung des Pikrats der Fall. Das bei der Aufarbeitung von Calebassen anfallende Pikrat[8]) hat sich nämlich nach Umkristallisation aus Aceton bzw. Aceton/Wasser als das des C-Strychnotoxins I erwiesen, wie aus der Toxizität (20 γ/25 g Frosch) eindeutig hervorgeht. Das im Röntgendiagramm und in der Toxizität identische Pikrat erhält man auch, wenn man eine wäßrige Lösung des weniger aktiven Ia-Chlorids mit wäßriger Pikrinsäure fällt und wie oben umkristallisiert. Die Überführung der Pikrate in die Chloride erfolgte im Gange der früheren Aufarbeitungen[9]) durch Filtrieren der wäßrig-acetonischen Lösung durch den bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers ausgespülten Anionenaustauscher Lewatit 35. Schon damals fiel die papierchromatographische Uneinheitlichkeit des dabei gewonnenen Chlorids auf. Später, als das besonders aktive Harz Permutit ES*) auch in noch so gut neutral gewaschenem Zustand als Chlorionenträger verwendet wurde, erhielt man immer das Chlorid des umgelagerten Alkaloids (Ia). Wir führen diesen Effekt auf die anscheinend beträchtlich saure Oberfläche dieses Austauschers zurück, wie dies oben für die Isomerisierung in Lösung geschildert wurde. Wir haben deshalb das Austauscherharz durch eine Spülung mit n/10-wäßriger Bicarbonatlösung von den wohl adsorptiv gebundenen Waserstoffionen befreit und mit diesem Material tatsächlich ohne Schwierigkeiten das aktive Pikrat (I) in das aktive Chlorid (I) verwandeln können. Die Isomerisierung an der sauren Oberfläche gelingt auch erwartungsgemäß, wenn man die wäßrige Lösung des C-Strychnotoxin-I-chlorids durch den umlagerungsfähigen Austauscher laufen läßt.

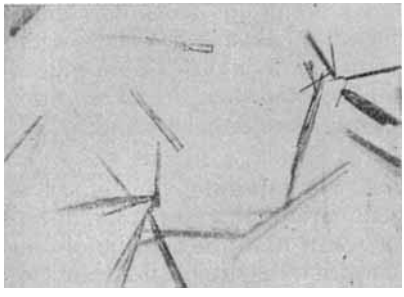


Fig. 1
C-Strychnotoxin-I-nitrat
aus Methanol-Äther

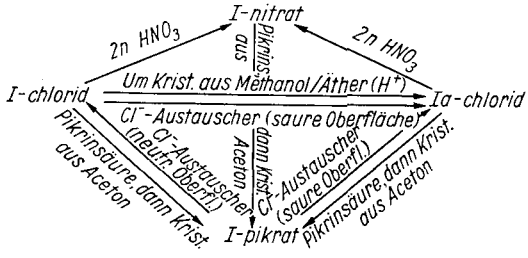
Ein weiteres, zur Abscheidung der aktiven Form (I) brauchbares Anion ist das der Salpetersäure. Versetzt man die nicht zu verdünnten wäßrigen Lösungen der beiden isomeren Alkaloide mit einigen Tropfen 2n-Salpetersäure, so setzt nach kurzer Zeit eine

[8]) Chem. Ber. **85**, 734 (1952).
[9]) Chem. Ber. **85**, 741 (1952).
*) Bezugsquelle: Permutit-AG., Berlin.

Kristallisation von farblosen Blättchen ein, die sich aus Methanol/Äther zu wohlausgebildeten, stäbchenförmigen Kristallen (Fig. 1) umlösen lassen.

Die aus beiden Alkaloiden gewonnenen Salze erwiesen sich als Nitrate, welche im Röntgendiagramm dieselben Interferenzen zeigten. Beide stimmten auch in ihrer Toxizität (15 γ/25 g Frosch) überein und verrieten so ihre Natur als C-Strychnotoxin-I-nitrat.

Die gegenseitige Umwandelbarkeit ist in nachstehendem Schema zusammenfassend dargestellt.



Man kann sich also leicht wahlweise Salze von C-Strychnotoxin I oder Ia herstellen.

Die papierchromatographische Differenzierung der beiden Isomeren, die uns den ersten Hinweis für ihre Existenz gab[8]), hat sich in ihrer Reproduzierbarkeit als recht schwierig erwiesen. Sie hängt sehr stark vom Sättigungsgrad der Kammer und noch stärker von der Qualität des Filtrierpapiers ab. Auf Whatman Nr. 1-Papier war eine Trennung in keiner der beiden Richtungen möglich, hingegen gelingt sie mit einiger Sicherheit auf Schleicher & Schüll 2043b, aber nur, wenn man das Lösungsmittel in der Faserrichtung laufen läßt. Während in einem Lösungsmittelgemisch aus 200 ccm Essigester, 90 ccm Pyridin und 200 ccm Wasser (obere Phase)[10]) C-Strychnotoxin I einen etwas größeren R_f-Wert hat, wandert in einem Gemisch aus wassergesättigtem Methyl-äthyl-keton und 3% Methanol[11]) C-Strychnotoxin Ia etwas schneller.

Über die wahrscheinlichen Vorgänge, die den oben geschilderten Umlagerungen zugrunde liegen, kann man sich etwa folgendes Bild machen: Das Kation des C-Strychnotoxin I liegt in Gegenwart von Wasserstoffionen im Gleichgewicht mit dem von Ia vor. Bei Kristallisation aus diesem Medium scheidet sich nun die schwerer lösliche Komponente auf Kosten der anderen aus. Bei Wasser und Aceton als Lösungsmittel scheint das Nitrat und Pikrat von I, bei Methanol/Äther das Chlorid von Ia schwerer löslich zu sein. Die Frage nach dem Mechanismus wird erst endgültig beantwortet werden können, wenn die Struktur wenigstens eines der beiden Alkaloide bekannt ist. Von vornherein scheidet eine tiefgreifende Strukturisomerie

[10]) Helv. chim. Acta **33**, 512 (1950).
[11]) Helv. chim. Acta **35**, 1875 (1952).

aus, da die IR-Spektren beider praktisch identisch sind*). Da bisher immer noch nicht mit völliger Sicherheit entschieden wurde, ob die durch noch so scharfes Trocknen nicht entfernbare Wassermolekel zahlreicher C-Strychnotoxin-I- bzw. Ia-Salze strukturell oder adsorptiv gebunden ist, hätte man an eine Stellungsisomerie einer Hydroxylgruppe denken können. Doch sind schon im Münchner Institut Analysen ausgeführt worden, die auf eine sauerstofffreie Formel schließen lassen[12]). So ist dort die vollständige Entfernung des Wassers durch Trocknen des Toxiferin-II-pikrats bei 120° i. V. gelungen, ein Ergebnis, das wir am C-Strychnotoxin-I-pikrat bestätigen können. Ferner beweist die Analyse des Di-jodmethylats der dimeren Ätherbase aus dem gleichen Alkaloid[13]) eindeutig die Abwesenheit von konstitutionell gebundenem Wasser. Viel plausibler erscheint es uns deshalb, die Isomerie auf zwei verschiedene Lagen einer Doppelbindung im nicht-chromophoren Teil der Molekel zurückzuführen. Die kristallisierten Tetrahydroderivate**) von C-Strychnotoxin I und Ia wurden nämlich als identisch erkannt (Toxizität 10γ/25 g Frosch, papierchromatographisches Verhalten, Rotverschiebung der U.V.-Absorptionsmaxima in alkalischer Lösung). Das Dihydroderivat**) von Ia unterscheidet sich von dem von I noch durch das Fehlen der beschriebenen Rotverschiebung[6]). Somit ist es wahrscheinlich, daß die schwerer hydrierbare Doppelbindung gleichzeitig diejenige ist, welche durch ihre verschiedene Position zur Ursache für die hier beschriebene Isomerie wird.

Beschreibung der Versuche

Umwandlung von C-Strychnotoxin I in Ia

1. *Durch Kristallisation der Chloride.* 10 mg I-Chlorid werden in 0,3 ccm Methanol (10% Eisessig oder 5% HCl-haltig) aufgelöst und sehr vorsichtig mit trocknem, peroxydfreiem Äther versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung des Umlagerungsprodukts (Ia) in den früher[5]) abgebildeten Kristallen.

$C_{20}H_{23}N_2Cl \cdot H_2O$ (344,7)	Ber.	C 69,63	H 7,31	N 8,13
	Gef.	» 69,83	» 7,40	» 8,06

2. *An der Austauschersäule*

a) Chlorid. Die wäßrige Lösung von 50 mg C-Strychnotoxin-I-chlorid wurde durch eine Säule aus 1 g Permutit ES, welches mit 2n-HCl und dann ausgiebig bis zur neutralen Reaktion des Durchlaufes mit H_2O gewaschen war, filtriert. Filtrat i. V. zur Trockne verdampfen, in wenig Methanol aufnehmen und mit Äther wie oben zur Kristallisation bringen.

*) Für die Aufnahme der Spektren sind wir Herrn Dr. U. Schiedt, Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen, sehr zu Dank verpflichtet.

[12]) Liebigs Ann. Chem. **547**, 176 (1941).

[13]) Helv. chim. Acta **30**, 1171 (1947).

**) Hergestellt von Herrn K. Haßpacher.

b) Pikrat. Die Lösung von 150 mg C-Strychnotoxin-I-pikrat in 50-proc. wäßrigem Aceton wurde durch eine Säule aus 5 g desselben Austauschers filtriert, das farblose Filtrat zur Trockne verdampft und wie oben aus Methanol/Äther als Ia-Chlorid erhalten.

Sämtliche hier beschriebenen Chloride (Ziff. 1, 2a und b) waren kristallographisch und toxikologisch identisch.

Umwandlung von C-Strychnotoxin Ia in I

1. *Über das Pikrat.* Die wäßrige Lösung von 50 mg C-Strychnotoxin-Ia-chlorid wurde mit gesättigter wäßriger Pikrinsäure bis zum Ausbleiben der Fällung versetzt. Diese wurde abzentrifugiert und aus Aceton oder Aceton/Wasser umkristallisiert. C-Strychnotoxin-I-pikrat Schmp. 210° u. Z. Toxizität 20 γ/25 g Frosch. Dasselbe Pikrat erhält man in analoger Weise aus C-Strychnotoxin-I-chlorid und dem weiter unten beschriebenen Nitrat. Sämtliche Produkte erwiesen sich untereinander und mit einer 12 Jahre alten Probe von C-Toxiferin-II-pikrat aus München im Röntgendiagramm als identisch.

2. *Über das Nitrat.* Die wäßrige Lösung von 64 mg C-Strychnotoxin-Ia-chlorid in 1 ccm Wasser wurde mit 5 Tropfen 2n-HNO_3 versetzt. Nach einigen Minuten erstarrte die Flüssigkeit durch die Ausscheidung des kristallisierten Nitrats (49 mg), das abgesaugt und aus wenig Methanol/Äther umkristallisiert wurde. Toxizität 15—20 γ/25 g Frosch.

$C_{20}H_{23}N_2NO_3 \cdot H_2O$ (371,2)	Ber.	C 64,71	H 6,74	N 11,32
	Gef.	» 65,19	» 6,49	» 10,75

Das in jeder Hinsicht identische Produkt (Röntgendiagramm, Analyse, Toxizität, R_f-Werte) wurde aus 66 mg C-Strychnotoxin I erhalten (55 mg). Der Austausch von Nitrat gegen Chlorid gelang nicht an einer mit Chlorionen beladenen Austauschersäule (Permutit ES).

Überführung von C-Strychnotoxin-I-pikrat in I-chlorid

20 g des wie oben präparierten Permutit ES wurden zusätzlich einige Minuten mit einer wäßrigen n/10-Bicarbonatlösung geschüttelt und dann mit Wasser ionenfrei gewaschen. Durch dieses Material wurde nun die heiß gesättigte Lösung von 1 g I-Pikrat in 50-proc. wäßrigem Aceton heiß durchfiltriert. Im Gegensatz zu dem nicht mit Bicarbonat behandelten Austauscher, welcher das Pikration als hellgelbe Schicht festhält, erscheint hier eine tieforangefarbene Pikratzone. Das farblose Filtrat wurde i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand in bekannter Weise umkristallisiert. Strychnotoxin-I-chlorid in den charakteristischen, federförmigen Aggregaten[5]). Ausbeute fast quantitativ. Toxizität 10—15 γ/25 g Frosch.

Zur Kenntnis der Friedel-Crafts-Reaktion

Von *Franz Drahowzal, Dieter Klamann* und *Franz Haas*

(Aus dem Institut für organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Wien)

(Eingegangen am 11. März 1953)

Übersicht:

I. Besonderheiten der p-Toluolsulfosäureester.
II. Das Gleichgewicht $ArH + R_2Ar \rightleftarrows 2\ RAr$.
III. Die Wirksamkeit von $CH_3 \cdot C_6H_4SO_3AlCl_2$.
IV. Zum Reaktionsmechanismus.
V. Alkylierungen mit bifunktionellen Verbindungen.
VI. Auswertung.

I. Besonderheiten der p-Toluolsulfosäureester

Zahlreiche von uns mit p-Toluolsulfosäureestern durchgeführte Umsetzungen haben immer wieder gezeigt, daß diese, sofern es sich um Ester aliphatischer Alkohole handelt, ausgezeichnete Alkylierungsmittel sind und in ihrem Verhalten den Halogenalkylen nahestehen[1]). Die Reaktionsfähigkeit der Ester ist jedoch im allgemeinen größer als die der entsprechenden Halogenide.

Da anzunehmen war, daß diese Ester in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren starke Alkylierungsmittel für Aromaten sein würden, schien uns das Studium dieser Alkylierungen sowohl zur Erweiterung der Kenntnisse über die Sulfosäureester als auch der Friedel-Crafts-Reaktion sehr geeignet. G. R. Clemo und E. Walton[2]) haben wohl seinerzeit mit Äthyl-, β-Chloräthyl-, β-Cyanäthyl- und β-Carbäthoxyäthyl-p-toluol-sulfonat Benzol alkyliert, sind aber auf die Reaktion nicht näher eingegangen.

Ähnlich wie Benzoesäureester mit Benzol und $AlCl_3$ keine Ketone bilden, reagieren nach unseren bisherigen Beobachtungen p-Toluolsulfosäureester unter Alkylierung und kaum unter Sulfonbildung; die bei vielen Karbonsäureestern mögliche Acylierung konnten wir nur in einem Fall mit Sicherheit nachweisen. Bei unseren Alkylierungen wurde bezüglich eingesetzter Ester die beste Ausbeute mit annähernd molaren Mengen $AlCl_3$ erzielt. Im Ester eventuell vorhandenes freies p-Toluolsulfochlorid wird stets quantitativ in das entsprechende Sulfon verwandelt.

Einem Reaktionsmechanismus, bei dem ausschließlich erst aller Sulfosäureester mit $AlCl_3$ zu Alkylchlorid (das dann in üblicher

[1]) F. Drahowzal u. D. Klamann, Mh. Chem. **82**, 594, 970 (1951); D. Klamann u. F. Drahowzal, Mh. Chem. **83**, 463 (1952); D. Klamann, G. Hofbauer u. F. Drahowzal, Mh. Chem. **83**, 870 (1952).

[2]) J. chem. Soc. [London]. **1928**, 723.

Weise reagieren würde) umgesetzt wird, widerspricht, daß nach sehr kurzer Reaktionszeit niedere p-Toluolsulfosäureester wohl völlig verbraucht sind, aber kein Alkylchlorid im Reaktionsgemisch nachweisbar ist. Trotzdem sind die Ausbeuten an Alkylbenzol geringer als nach längerer Ausrührzeit. Es muß deshalb zumindest teilweise eine Zwischenstufe (Komplex) angenommen werden, die kein an Kohlenstoff gebundenes Chlor enthält. In gleiche Richtung weisen unsere erfolgreichen Versuche, $AlCl_3$ durch BF_3 zu ersetzen, mit dem eine Halogenidbildung durch doppelten Umsatz sehr unwahrscheinlich erscheint. Mit iso-Propylchlorid ist bei $AlCl_3$ schon nach drei Minuten die maximale Ausbeute erreichbar, und es verschiebt sich durch die längere Reaktionszeit lediglich das Verhältnis zwischen gebildetem Mono- und Dialkylbenzol. Bei solch extrem kurzen Reaktionszeiten ist sowohl bei Anwendung von Estern als auch von Alkylchlorid trotz des gleichgroßen Benzolüberschusses viel mehr Dialkylbenzol entstanden als bei längerer Versuchsdauer. Die in außerordentlich rascher Reaktion erfolgende primäre Bildung beträchtlicher Mengen Dialkylbenzols kann so gedeutet werden, daß entweder die zweite Alkylgruppe wesentlich rascher als die erste eintritt, oder daß die Komplexverbindung aus $AlCl_3$ und R. X — die ja derzeit als Zwischenstufe der Alkylierung angenommen wird — mit im Komplex eingebautem (komplexgebundenem oder gelöstem) Benzol zumindest bevorzugt reagiert, letzteres aber andererseits hierin nicht genügend enthalten ist und so trotz des überschüssig aufgewendeten Benzols das Alkylierungsmittel in der Komplexverbindung überwiegt.

II. Das Gleichgewicht $ArH + R_2Ar \rightleftarrows 2\,RAr$

Daß Dialkylbenzol mit überschüssigem Benzol in Gegenwart von $AlCl_3$ zu Monoalkylbenzol umalkyliert wird und in Abwesenheit von Benzol Monoalkylbenzol mit $AlCl_3$ Dialkylbenzol entsprechend der Gleichung

$$C_6H_6 + C_6H_4(R)_2 \rightleftarrows 2\,C_6H_5R$$

bildet, konnten auch wir experimentell bestätigen[3]). (Allfällige Trialkylbenzolbildung wurde nicht verfolgt, dürfte aber gering sein.) Dementsprechend müßte sich aber ein Gleichgewicht einstellen:

$$\frac{[C_6H_6] \cdot [C_6H_4(R)_2]}{[C_6H_5R]^2} = K,$$

dessen Lage durch Anwesenheit nichtalkylierbarer Verdünnungsmittel unverändert bleiben müßte.

[3]) Vgl. z. B.: R. D. Obolenzew u. N. N. Grjasew, J. allg. Chem. (russ.) **11** (83), 860 (1951); Chem. Zbl. **1952**, 6672.

Tab. I
Alkylierung von Benzol mit n-Butyl-p-toluolsulfonat
(0,1 Mol Estereinsatz, 0,1 Mol $AlCl_3$, 2 Stunden, 80°)

Mol C_6H_6 pro Mol Ester	Butylbenzol				Gesamtausbeute % d. Th.	Gleichgewichtskonst.
	Mono-		Di-			
	g	% d. Th.	g	% d. Th.		
1	3,7	27,6	3,2	34,0	61,6	1,2
2	7,9	59	2,0	21	80	0,47
2*)	17,7	132	7,5	79	211	0,51
3	9,6	72	1,6	17	89	0,38
3**)	11,2	84	1,9	20	104	0,34
4	9,5	71	1,2	13	84	0,41
5	10,8	81	0,7	7	88	0,23
5***)	6,0	45	2,1	22	67	2,5

*) Nach 2 Stunden 26,8 g (0,2 Mol) Butylbenzol zugesetzt und weitere 2 Stunden reagieren gelassen.
**) Nach 5 Min. 3,0 g (0,0158 Mol) Dibutylbenzol zugesetzt und 2 Stunden reagieren gelassen.
***) Nur 5 Min. Reaktionszeit.

Wir haben deshalb Butylierungen von Benzol mit n-Butyl-p-toluolsulfonat mit unterschiedlichem Benzol-Überschuß und auch unter Verdünnung mit verschiedenen inerten Lösungsmitteln vorgenommen. Es war tatsächlich aus gebildetem Mono- und Diprodukt sowie eingesetztem Benzol eine Gleichgewichtskonstante zu errechnen (Tab. I und II). Weiter erscheinen uns die erfolgreichen Versuche, die Gleichgewichtseinstellung von beiden Seiten zu erreichen, beweisend. Wir haben dazu nach Zusammenbringen von Benzol, $AlCl_3$ und Butylester — also nach bereits fortgeschrittener Alkylierung — Monobutylbenzol und in einem anderen Versuch Dibutylbenzol der Reaktionsmischung zugesetzt und reagieren gelassen. Die ermittelten Gleichgewichtskonstanten lagen in der gleichen Größenordnung wie die sonst gefundenen. Der für K ermittelte Wert änderte sich bei Verwendung von Petroläther und auch von Nitrobenzol nicht wesentlich, dabei ist die Inhomogenität bei Verwendung von Petroläther zu bedenken, die wohl auch den herausfallenden Wert des Ansatzes mit bloß einem Mol Benzol in Gegenwart von Petroläther erklärt (Tab. II). Einzelheiten über das so anzunehmende Gleichgewicht (Abhängigkeit vom Alkylrest und von der Temperatur, Wärmetönung usw.) sind einer gesonderten Arbeit vorbehalten.

Hervorgehoben sei, daß analog unseren sonstigen Kurzzeitalkylierungen auch bei Verwendung von Nitrobenzol als Verdünner wieder primär erhöhte Dialkylierung erfolgte, wie aus dem um eine Größenordnung zu großen Wert von K ersichtlich ist. Im Gegensatz

Tab. II

Alkylierung von Benzol mit n-Butyl-p-toluolsulfonat in Lösungsmitteln
(0,1 Mol Ester, 0,1 Mol $AlCl_3$)

Mol C_6H_6 pro Mol Ester	ccm Lö-Mi. pro ccm C_6H_6	Rk.-zeit Stdn.	Butylbenzol Mono- g	Mono- %d.Th.	Di- g	Di- %d.Th.	Ausbeute % d. Th.	Konst.*)
a) Nitrobenzol als Lösungsmittel								
1	1	2	3,5	26	1,5	16	42	0,77
1	4	2	3,9	29	2,4	25	54	0,87
1	6	2	5,4	40	3,0	32	72	0,43
2	1,5	0,05	1,5	11	0,9	9,5	20,5	6,9
2	1,5	0,25	6,0	45	2,0	21	66	0,76
2	1,5	2	7,4	55	1,7	18	73	0,40
2	2,5	2	7,2	54	2,4	25	79	0,57
4	0,25	2	10,2	76	1,6	17	93	0,46
4	0,25	5	9,4	70	1,7	18	88	0,59
4	0,25	9	8,6	64	1,8	19	83	0,75
4	0,75	2	9,0	67	1,6	17	84	0,60
4	1,5	2	7,6	57	2,0	21	78	1,1
b) Petroläther als Lösungsmittel								
1	4	2	2,9	22	2,4	25	47	1,8
2	1,5	2	8,0	60	2,0	21	81	0,38
2	2,5	2	6,5	48	1,7	18	66	0,54
4	0,25	2	10,4	78	1,4	15	93	0,38
4	0,75	2	8,4	67	1,1	12	76	0,51
c) Äther als Lösungsmittel								
2	1,5	2	2,5	19	0,6	6	25	1,6

*) Da keine Änderung der Molzahl eintritt, ist $K = K_C = K_p$.

zu der so ermittelten Gleichgewichtskonstanten ist die Ausbeute an Alkylbenzol — auf eingesetztes Alkylierungsmittel bezogen — außerordentlich vom angewandten Benzolüberschuß und dem Verdünnungsmittel abhängig. Vor allem ist aus den erhaltenen Ausbeuten zu ersehen, daß mit steigendem Benzolüberschuß (besonders bei Nitrobenzol) das Optimum bei immer kleineren Lösungsmittelmengen liegt, wobei aber solche kleinen Zusätze eine Verbesserung der Ausbeute bringen[4]).

Wir halten es aber für verfrüht, auf Grund der unterschiedlichen Gesamtausbeuten theoretische Aussagen zu machen. Löslichkeit (Homogenisierung der an sich meist inhomogenen Reaktionsmasse,

[4]) Das mit zunehmender Lösungsmittelmenge besonders bei Nitrobenzol zu beobachtende Ansteigen von K liegt, glauben wir, in der derzeit noch ungenügenden Genauigkeit. Durch eine genaue Bestimmung der tatsächlich in der Reaktionslösung befindlichen Benzolmenge an Stelle der in den meisten Fällen erfolgten bloßen Berechnung müßten die durch benzolverbrauchende Nebenreaktionen bedingten Fehler vermieden werden.

z. B. durch Nitrobenzol), Siedepunkt und vor allem die bekannte Reaktionsverlangsamung komplexbildender Stoffe können von maßgeblicher und dabei gegensätzlicher Wirkung sein. Den großen Einfluß solcher Stoffe bestätigte die von uns nur ausnahmsweise und dann in schlechter Ausbeute erzielte Alkylierung in ätherischer Lösung.

Bei Behandlung von Monobutylbenzol mit wasserfreiem $AlCl_3$ entstand ebenfalls Dibutylbenzol und die errechnete Gleichgewichtskonstante stimmte recht gut. Im allgemeinen erwies sich aber wasserfreies $AlCl_3$ allein wenig geeignet zur Gleichgewichtseinstellung, da hierbei zur Harzbildung führende Nebenreaktionen stören. Insbesondere war die Einstellung obigen Gleichgewichts in Kombination mit einer vorangehenden Alkylierung mit den p-Toluolsulfosäureestern viel besser reproduzierbar.

III. Die Wirksamkeit von $CH_3 \cdot C_6H_4SO_3AlCl_2$

Die bei der Alkylierung in Gegenwart von $AlCl_3$ stets auch bei Sulfosäureestern zu beobachtende HCl-Bildung läßt sich schon allein aus der Verdrängung des Chlors durch die Sulfosäure erklären. Es wird so bei der Alkylierungsreaktion $AlCl_3$ in gemischtes Aluminiumchlorid-p-toluolsulfonat verwandelt:

$$C_6H_6 + CH_3C_6H_4SO_3R + AlCl_3 \longrightarrow C_6H_5R + CH_3 \cdot C_6H_4SO_3AlCl_2 + HCl$$

Dieses Aluminiumchlorid-p-toluolsulfonat mildert die Nebenwirkungen von noch vorhandenen größeren $AlCl_3$-Mengen. p-Toluolsulfosäureester in viel Benzol mit überschüssigem $AlCl_3$ zusammengebracht, gibt eine Reaktionsmasse, die außer Alkylbenzol und gemischtem Aluminiumchlorid-p-toluolsulfonat auch $AlCl_3$ dem angewandten Überschuß entsprechend enthält. Auch bei relativ großem Überschuß setzt sich nun zugesetztes Alkylchlorid mit weiterem Benzol glatt um und gibt nicht die sonst bei solchen $AlCl_3$-Einsätzen zu beobachtende beträchtliche Polymerisatmenge, denn Alkylierungen von Benzol mit Alkylchlorid und $AlCl_3$ allein zeigten uns, daß Einsätze von über 10% $AlCl_3$ unter diesen Reaktionsbedingungen schaden. Es ist uns aber bisher nicht gelungen, nach einer Alkylierung das angenommene gemischte Aluminiumchlorid-p-toluolsulfonat $AlCl_2\text{-}O_3SC_3H_4CH_3$ in definierter Zusammensetzung zu fassen. Bei den vielfach aus den benzolischen Lösungen ausfallenden kristallinen Verbindungen standen Al, Cl und S in stets wechselndem Verhältnis. Von uns aus p-Toluolsulfosäure und $AlCl_3$ in Substanz erhaltene Salze der annähernden Zusammensetzung $(CH_3C_6H_4SO_3)_3Al$ und $CH_3C_6H_4SO_3AlCl_2$ erwiesen sich bisher unwirksam zur Katalyse und besaßen nicht die Eigenschaften, die den Katalysatoren vom Typus HSO_4AlCl_2 zugeschrieben werden.

Das bei der Reaktion von Ester und $AlCl_3$ entstehende gemischte Aluminiumchlorid-p-toluolsulfonat hatte hingegen schon katalytische Wirkung. Tatsächlich wurde bei Zugabe von 2 Mol% (bezogen auf Monobutylbenzol) aus Ester und $AlCl_3$ in Benzollösung bereitetem Katalysator Monobutylbenzol teilweise in Dibutylbenzol verwandelt. Die Reaktionsgeschwindigkeit war allerdings bei dieser geringen Katalysatorkonzentration äußerst klein, und es wurde auch nach 43 Stunden das Gleichgewicht nicht erreicht. Wurde an Stelle dessen die gleiche Menge $AlCl_3$ eingesetzt, so war die Gleichgewichtseinstellung ebenfalls nicht zu erzielen, sondern die Reaktion war außerdem durch beträchtliche Harzbildung gestört.

Besonders aber Alkylierungsversuche zeigten die Wirksamkeit des aus Ester und $AlCl_3$ bei der Alkylierung sich bildenden gemischten Salzes. Wurde nämlich dem $AlCl_3$ Ester im Überschuß zugesetzt, so erhielten wir stets etwas mehr Alkylbenzol als dem $AlCl_3$ entsprach (Tab. III). Mit einem Gemisch von Isopropyl- und Dodecyl-p-toluolsulfonat erfolgte so gleichzeitig Isopropylierung und Dodecylierung. Die wesentlich stärkere Bildung von iso-Propylbenzol als von Dodecylbenzol ist zugleich ein Beweis für die größere Reaktionsgeschwindigkeit der niederen Ester. Auch hier überstieg die Gesamtausbeute an Alkylbenzolen den $AlCl_3$-Einsatz beträchtlich. Vor allem aber ließ sich in einer Reaktionsmasse, die der Einwirkung von stöchiometrischen Mengen $AlCl_3$ und

Tab. III

Alkylierung mit $AlCl_3$ im Unterschuß (mehrstufige Versuche)

Mol		1. Alkylierung mit		Ausb. % d. Th.	2. Alkylierung		Ausb. % d. Th.	$AlCl_3$-Ausnützung
C_6H_6	$AlCl_3$	Alkyl-p-Ts.	Mol		mit	Mol		
1	0,1	n-Octyl-	0,2	65	—	—	—	129
1	0,1	n-Butyl-	0,2	56	—	—	—	112
1	0,1	i-Propyl-	0,1	97	—	—	—	154
		n-Dodecyl-	0,1	57	—	—	—	
1	0,1	n-Octyl-	0,1	93	i-Propylchl.	0,2	73	239
1	0,1	n-Octyl-	0,1	91	i-Propylchl.	0,2	57*)	195
2	0,1	n-Octyl	0,1	82	i-Propylchl.	1,0	72	802
2	0,2	Äthyl-	0,2	80	n-Octyl-p-Ts.	0,2	49	129
2	0,1	Äthyl-	0,1	94	n-Octyl-p-Ts**)	0,1	66	160
2	0,2	Äthyl-	0,2	34	n-Octyl-p-Ts.	0,1	91	150
					i-Propylchl.	0,2	71	
2,1	0,1	i-Propyl-	0,1	71	n-Dodecyl-p-Ts.	0,4	7,5	669
					i-Propylchl.	0,8	71	

p-Ts. = p-Toluolsulfonat.
*) Nur 5 Min. Reaktionszeit.
**) Mit HCl-Gas gesättigt.
$AlCl_3$-Ausnützung: Mol eingetretene Alkylgruppe × 100 pro Mol $AlCl_3$.

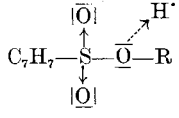
p-Toluol-sulfosäureester auf überschüssiges Benzol entstammte, dieser Benzolüberschuß teilweise sowohl mit Alkylchlorid als auch mit p-Toluolsulfosäureester weiter alkylieren, ohne daß neuerliche $AlCl_3$-Zugabe erfolgte. Zunächst reagierte bei diesem zweiten Zusatz Alkylchlorid besser als p-Toluolsulfosäureester, der sich unter nur geringfügiger HCl-Entwicklung umsetzte. Die alkylierende Wirkung des zweiteingesetzten Esters wurde aber bedeutend gesteigert, wenn gleichzeitig mit diesem Alkylchlorid eingesetzt wurde. Ursache dafür dürfte die starke HCl-Bildung bei Alkylchlorid sein, denn ebenso günstig wirkte eine vorangegangene Sättigung des Esters mit wasserfreiem HCl-Gas.

Die Alkylreste des erst- und zweiteingesetzten Esters sowie des Alkylchlorides wurden verschieden gewählt, um den Verlauf der einzelnen Alkylierungsreaktionen aus dem erhaltenen Alkylbenzolgemisch ersehen zu können (Tab. III). Die anfallende Menge an dem ersteingesetzten Ester entsprechenden Alkylbenzol war nun stets wesentlich kleiner, als bei Ansätzen ohne nachfolgende zweite Alkylierung. Da dieses Defizit bisher weniger Abhängigkeit vom Alkylrest als von der Reihenfolge der Alkylierung zeigte, nehmen wir eine durch die zweite Alkylierung bewirkte Folgereaktion des erstgebildeten Alkylbenzols an.

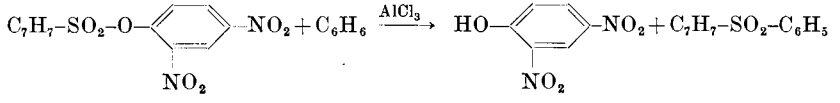
Während die umgesetzte Menge an Alkylchlorid die des $CH_3C_6H_4SO_3AlCl_2$ bei der Zweitalkylierung weit übersteigen kann, sinkt durch Zugabe von mehr als der molaren Menge Ester die Reaktionsfähigkeit stark ab, und der Ester wird größtenteils zu Alkohol gespalten; gleichzeitig schwindet auch die Fähigkeit Alkylchlorid umzusetzen. Es verliert so mit zunehmender Bildung von $(CH_3C_6H_4SO_3)_2AlCl$, also mit fortschreitendem Ersatz des Chlors durch den Sulfosäurerest, die Aluminiumverbindung ihre Wirksamkeit als Alkylierungskatalysator.

IV. Zum Reaktionsmechanismus

Die oben beobachtete fördernde Wirkung von HCl bei der zweiten Alkylierung mit Ester kann nicht einfach als primäre Alkylchlorid-Bildung erklärt werden, denn seinerzeitige Versuche von uns[1]) zeigten, daß diese aus HCl-Gas und Ester in nur untergeordnetem Ausmaße erfolgte. In diesem Zusammenhang sei unsere Beobachtung erwähnt, daß auch die einfache Alkylierung von Benzol mit Ester und $AlCl_3$ wesentlich besser verläuft, wenn beim Zusammenbringen der Komponenten (durch entsprechende Reaktionstemperatur und Zugabegeschwindigkeit) kräftige HCl-Entwicklung eintrat (vgl. Tab. VI). Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Umsetzung des Esters durch



Protonen katalysiert wird[5]). Unter Anlagerung an das Brückensauerstoffatom des Sulfosäureesters wird die Alkylgruppe abgespalten. Für eine Anlagerung an das Brückensauerstoffatom spricht die von uns bei 2,4-Dinitro-phenyl-p-toluolsulfonat mit $AlCl_3$ an Stelle der Alkylierung beobachtete Bildung von 2,4-Dinitro-phenol und Phenyl-p-tolylsulfon.



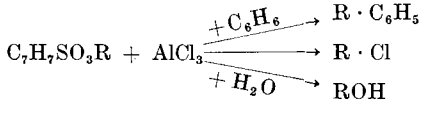
Ungeachtet dieser den Protonen zugeschriebenen Reaktion des Esters, nehmen wir die bekannte Wirksamkeit der Ansolvosäure an, und es ist denkbar, daß zunächst ein sich bildender Ansolvosäure-Benzol-Esterkomplex alkyliert, wobei HCl entwickelt wird und gemischtes Aluminiumsalz verbleibt.

Tab. IV

Einfluß von Feuchtigkeit auf Ausbeute und Alkanolbildung

Alkylbenzol	Ausb. % d. Th.	gebildetes Alkanol	% d. Th. ber. aus C	H	akt. H.	getrocknete Rk.-partner
Hexadecyl-	73	Hexadecanol	6,0	5,4	5,4	Benzol, Ester
,,	46	,,	20,0	19,4	20,4	—
Octadecyl-	72	Octadecanol	—	—	23	Benzol, Ester
,,	58	,,	—	—	29,6	Benzol
,,	48	,,	37,3	32,9	37,1	—

In Abwesenheit alkylierbarer Kohlenwasserstoffe ließ sich Alkylchloridbildung beobachten. In Gegenwart von Schwefelkohlenstoff tritt hierbei dagegen, nach den erhaltenen Produkten zu schließen, teilweise Alkylierung des p-Toluolsulfosäurerestes ein. In Gegenwart von Benzol gaben die höheren Ester aliphatischer prim. Monoalkohole als Nebenreaktion mit steigender C-Zahl merkliche Alkoholbildung, die durch Spuren Feuchtigkeit sehr begünstigt wurde (Tab. IV). Die gebildeten Alkohole waren zumindest teilweise primär.



[5]) Schon G. Hesse, (G. M. Schwab, Handbuch der Katalyse, VII. Bd.) vermutete bei O-haltigen Verbindungen die Wirksamkeit von H^+ und wies auf die in organischen Lösungsmitteln stark dissozierten komplexen Säuren vom Typus $H[AlCl_3OH]$ hin.

Tab. V. Reaktionsgeschwindigkeit von Alkyl-p-toluolsulfonaten (0,1 Mol Ester + 150 ccm alkoholisches Reagens, Wb.)

Rk.-zeit Min.	16,05 g HCl/l gibt				40,17 g $AlCl_3 \cdot 6\ H_2O$/l gibt				bei 60° Rk.-zeit Min.	27,88 g KOH/l verseift Ester Mol-%	
	Alkylchlorid Mol-%		Alkanol Mol-%		Alkylchlorid Mol-%		Alkanol Mol-%				
	Butyl-	Cetyl-	Butyl-	Cetyl-	Butyl-	Cetyl-	Butyl-	Cetyl-		Butyl-	Cetyl-
15	19	15	11	6,9	12,4	10,9	6,9	12,7	10	16,5	16,7
30	36	24	19	10,2	20	17,1	10,3	18,6	20	33	21
45	50	30	23	12,3	24	19,6	12,4	21,4	50	63	40
									90	76	50
									150	85	56

Tab. VI. Alkylierung von Benzol mit versch. Alkyl-p-toluolsulfonaten ($AlCl_3$ im Überschuß, 3 Stunden Reaktionszeit bei 80°)

Alkyl-p-toluolsulfonat	Mol	Mol C_6H_6 pro Mol Ester	Esterzugabe Zeit Min.	Esterzugabe Temp. °C	erhaltenes Alkylbenzol	Ausbeute (auf Ester) % d. Th.
Methyl-	0,5	10,0	30	15—66	$CH_3C_6H_5$	44
					$(CH_3)_2C_6H_4$	15
					$C_2H_5C_6H_5$	9

Äthyl-	0,3	11,3	3	16—41	$C_2H_5C_6H_5$	94
Äthyl-	0,3	11,3	3	8—35	$C_2H_5C_6H_5$	75
Äthyl-	0,3	11,3	50	8—12	$C_2H_5C_6H_5$	68
n-Propyl-	0,2	11,3	10	20—55	$C_3H_7C_6H_5$	83
n-Butyl-	0,2	11,3	10	8—45	$C_4H_9C_6H_5$	80
n-Octyl-	0,1	20,0	15	17—45	$C_8H_{17}C_6H_5$	81
n-Dodecyl-	0,07	24,3	1	14—27	$C_{12}H_{25}C_6H_5$	80
n-Hexadecyl-	0,1	48,1	5	16—40	$C_{16}H_{33}C_6H_5$	73
n-Octadecyl-	0,07	50,0	5	16—47	$C_{18}H_{37}C_6H_5$	72
c-Hexyl-	0,1	28,0	10	22—50	$C_6H_{11}C_6H_5$	76
2-Chlor-äthyl-	0,2	25,0	10	22—55	$Cl—C_2H_4C_6H_5$	16
					$C_6H_5—C_2H_4—C_6H_5$	54
Äthylenglycoldi-	0,1	70,0	5	16—42	$C_6H_5—C_2H_4—C_6H_5$	79
1.3-Butandioldi-*)	0,1	45,0	10	22—56	$C_4H_8(C_6H_5)_2$	36
					$C_2H_5—C_6H_5$	9,4
					$C_4H_9—C_6H_5$	7,5
1,6-Hexandioldi-*)	0,1	56,0	10	19—54	$C_6H_{12}(C_6H_5)_2$	21,3
					$C_6H_{13}—C_6H_5$	21,6
					$C_6H_{11}—C_6H_5$	50,0

*) 6 Stunden Reaktionszeit.

Es zeigte sich, daß sowohl n-Butyl- als auch n-Hexadecylester von alkoholischer KOH, alkoholischer HCl und auch von alkoholischer $AlCl_3 \cdot 6\,H_2O$-Lösung angegriffen wurden (Tab. V). In beiden letzteren Fällen bildete sich neben Alkohol und Sulfosäure auch Alkylchlorid (am Sinken der Chlorionenkonzentration kenntlich). Mit Alkalien und mit HCl reagierte der höhere Ester stets träger, in $AlCl_3$-Lösung bildete er wohl langsamer Alkylchlorid, die Alkoholbildung war dagegen beschleunigt und erreichte die Geschwindigkeit der Chloridbildung. Da außerdem während der Alkylierung höhere Ester langsamer als niedere umgesetzt wurden, erscheint diesfalls die Nebenreaktion, die zur Alkoholbildung führt, begünstigt. Wieweit der Alkohol selbst erst bei der Zersetzung mit Wasser auftritt, wird derzeit untersucht. Trotz dieser Alkoholbildung waren aber die p-Toluolsulfosäureester auch zur Darstellung langkettiger Alkylbenzole sehr gut brauchbar (vgl. Tab. VI).

V. Alkylierungen mit bifunktionellen Verbindungen

Anders als die Ester der unsubstituierten Monoalkohole reagierten der β-Chloräthylester oder die Polyester von Glykolen. So erhielten wir trotz langer Reaktionszeit bei der Alkylierung mit β-Chloräthyl-p-toluolsulfonat neben Dibenzyl auch β-Chloräthylbenzol, nicht aber β-Phenyl-äthylalkohol oder dessen Ester. Dies deutet auf ein verringertes Reaktionsvermögen des Chlors im Vergleich zu den rein aliphatischen Monoalkylchloriden. Äthylenglykol-di-p-toluolsulfonat ergab bei $AlCl_3$-Unterschuß ebenso teilweise Bildung von β-Chloräthylbenzol. Nur in diesem einen Fall haben wir bisher auch bei überschüssigem alkylierbaren Kohlenwasserstoff teilweise Substitution der Tosylgruppe durch Chlor beobachtet.

Bei Anwendung entsprechender Mengen $AlCl_3$ gab Äthylenglykoldiester in glatter Reaktion mit Benzol Dibenzyl. 1,3-Butandioldiester lieferte dagegen neben Diphenylbutan große Mengen Äthylbenzol (offenbar unter Kettenbruch und Hydrierung) sowie Butylbenzol. Mit 1,6-Hexandiol-diester trat in wohl ähnlicher Reaktion neben der erwarteten Diphenylhexanbildung Monoalkylierung unter Abspaltung der zweiten Estergruppe bei gleichzeitiger Cyklisierung ein. Eine Untersuchung, ob Phenyl-cyclohexan oder phenyliertes Methyl-cyclopentan entstanden ist, wurde nicht ausgeführt. Es können so die oben beschriebenen Gesetzmäßigkeiten, die für unsubstituierte Monoester bzw. Alkylchloride ermittelt wurden, nicht einfach auf mehrfach substituierte Verbindungen übertragen werden.

VI. Auswertung

Wir haben auch die alkylierende Wirkung von Alkylchlorid mit der des Alkyl-p-toluolsulfonates verglichen (es wurde hierzu vor allem das schwer alkylierbare Chlorbenzol als aromatische

Verbindung verwendet). All diese Versuchsergebnisse deuten auf eine Gleichwertigkeit der Verbindungen hin, vorausgesetzt, daß die bei den Chloriden und Sulfonaten unterschiedlichen optimalen Reaktionsbedingungen eingehalten werden. Wir sehen den Wert der Methode aber nicht so sehr in der Versorgung des Organikers mit neuen Alkylierungsmitteln, sondern vor allem in der vom $AlCl_3$ doch recht unterschiedlichen Wirkung des gemischten Aluminiumchlorid-p-toluolsulfonates, das in einer ersten Alkylierungsstufe gebildet werden kann und dann ohne die stark destruktive Wirkung des $AlCl_3$ die Friedel-Crafts-Alkylierung bei Alkylchloriden in praktisch unbegrenztem Maße katalysiert.

Die Tatsache, auch nach langer Einwirkung großer Mengen Katalysators noch Gleichgewichtskonstanten in brauchbarer Übereinstimmung aus den erhaltenen Reaktionsprodukten errechnen zu können, zeigt wohl am besten seine einheitliche Wirkung, auf Grund derer wir weitere Möglichkeiten für die Friedel-Crafts-Reaktion erhoffen.

Beschreibung der Versuche[6])

Alkylierung von Benzol

Butylbenzol. Zu einer Suspension von 40 g frisch subl. $AlCl_3$ in 100 ccm (1,1 Mol) über Na getrocknetem Benzol wurde unter heftigem Rühren innerhalb von 10 Min. eine Lösung von 45,6 g (0,2 Mol) n-Butyl-p-toluolsulfonat[7]) in 100 ccm wie oben getrocknetem Benzol zufließen gelassen. Unter heftiger HCl-Entwicklung stieg die Temp. von 8° auf 45° an. Nach Abklingen der Hauptreaktion wurde noch 3 Stunden zum Sieden erhitzt, unter Rühren erkalten gelassen und mit Eis und verd. HCl zersetzt. Die abgetrennte org. Schicht wurde mit Wasserdampf destilliert, das benzolische Destillat getrocknet, Benzol abdestilliert und der Rückstand i. V. fraktioniert. Hierbei wurden 21,8 g Butylbenzol (81,5% d. Th.) vom Sdp. 67—69°/16 erhalten. $n_D^{20} = 1{,}4908$.

Die übrigen Alkylbenzole wurden analog dargestellt (vgl. Tab. VI). Das Mol-Verhältnis Ester/$AlCl_3$ war, sofern nicht anders vermerkt, bei den Estern der Monoalkohole stets 1:1,5, bei denen der Diole 1:3. Bei den Butylierungen mit versch. Benzolüberschuß bzw. in Gegenwart versch. Lösungsmittel wurde $AlCl_3$ stets in dem Ester äquimolarer Menge eingesetzt.

Bei den Versuchen zur Ermittlung der Gleichgewichtskonstanten wurde nach Möglichkeit auch bei Verwendung von Lösungsmitteln zur Erzielung vergleichbarer Ausbeuten unter einheitlichen Bedingungen gearbeitet. Der in Benzol bzw. Lösungsmittel gelöste Ester wurde bei 60° innerhalb 2 Min. mit dem $AlCl_3$ zusammengebracht. Tiefsiedende Lösungsmittel ließen Alkylierung (mit Gleichgewichtseinstellung) bei 80° nicht zu und es mußte deshalb die Ausrührtemp. gesenkt werden (bei Petroläther auf 65°, bei Diäthyläther

[6]) Ausführliche Angaben in der Diplomarbeit (**1951/52**) und Dissertation (**1952/53**) F. Haas, Technische Hochschule Wien.

[7]) Alle Sulfosäureester wurden nach F. Drahowzal und D. Klamann, Mh. Chem. **82**, 452, 460 (1951), dargestellt.

auf 36°); die Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichtes wurde aber noch nicht bestimmt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wurde wie oben aufgearbeitet, wobei Benzol und tiefsiedende Lösungsmittel einfach abdestilliert wurden, ehe gebildetes Mono- und Dibutylbenzol durch fraktionierte Destillation bestimmt wurden. Ihre Trennbarkeit durch Destillation wurde durch eine C—H-Bestimmung bestätigt. Die Menge an nichtsubstituiertem Benzol wurde nur bei den unter Butyl- bzw. Dibutylbenzol-Zusatz ausgeführten Versuchen tatsächlich durch Destillation bestimmt. Die Bestimmung wich 3% (rel.) von der Berechnung ab. Bei Verwendung von Nitrobenzol ließen sich zufolge der kleinen Substanzeinsätze Mono- bzw. Dibutylbenzol durch Fraktionierung nicht frei von Nitrobenzol erhalten, und es mußte deren Gehalt an letzterem aus der Refraktion berechnet werden.

Zur Aufarbeitung höherer Alkylbenzole wurde nicht mit Wasserdampf destilliert, sondern nach dem Zersetzen sofort gewaschen, getrocknet und fraktioniert. Die in Benzol schwer löslichen Diester sowie die höheren Monoester verlangen entsprechend größeren Benzol-Überschuß. Tab. VI zeigt am Beispiel des Äthylesters, wie zu langsame Zugabe oder zu tiefe Zusatztemperatur die Ausbeute mindert.

Aus 4,6 g (0,02 Mol) n-Butyl-p-toluolsulfonat, 2 ccm (0,02 Mol) Benzol und 2,7 g (0,02 Mol) $AlCl_3$ wurden durch 2stündige Reaktion bei 80° das $C_7H_7SO_3AlCl_2$ hergestellt, danach 134 g (1 Mol) Butylbenzol hinzugefügt und erst 9 Stunden bei 80° und dann weiter bei 15° belassen. Zur Bestimmung der MWK wurden jeweils 30 ccm Proben gezogen und durch Destillation die Zusammensetzung bestimmt.

Stdn.	MWK[8])
2	$1{,}2 \cdot 10^{-3}$
9	$3{,}7 \cdot 10^{-3}$
350	$5{,}5 \cdot 10^{-3}$

Wurden analog 40,2 g (0,3 Mol) Butylbenzol und 0,8 g (0,006 Mol) $AlCl_3$ 4 Stunden bei 80° zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet, so wurde eine MWK[8]) $= 7{,}1 \cdot 10^{-4}$ berechnet.

58,3 g (0,434 Mol) Butylbenzol mit 11,6 g (0,087 Mol) $AlCl_3$ 2 Stunden bei 80° umgesetzt, ergaben 16,0 g Benzol, 26,2 g Butylbenzol, 10,2 g Dibutylbenzol und 6,1 g Polymerisate. Daraus errechnet sich MWK = 0,29.

β-Chloräthyl-benzol. 128 g (0,35 Mol) Glycoldi-p-toluolsulfonat mit 54 g (0,4 Mol) $AlCl_3$ und 1260 ccm (14,2 Mol) Benzol ließ 52,5 g (0,14 Mol = 41%) Ester unverändert. Neben Dibenzyl wurden 4 g (8,2% d. Th. bezogen auf Ester) β-Chloräthyl-benzol isoliert.

C_8H_9Cl (140,6)	Ber.	C 68,33	H 6,45	Cl 25,22
	Gef.	» 68,35	» 6,49	» 25,13

Aus 47 g (0,2 Mol) β-Chloräthyl-p-toluolsulfonat, 40 g (0,3 Mol) $AlCl_3$ und 440 ccm (5 Mol) Benzol wurden 19,9 g (54,5% d. Th.) Dibenzyl und 4,4 g (16% d. Th.) β-Chloräthylbenzol erhalten.

Alkoholbildung

Der Gehalt der Alkylbenzole an entsprechendem Alkanol wurde aus der Elementaranalyse und durch Bestimmung des akt. H. nach Tschugaeff-Zerewitinoff ermittelt. In Tab. IV wird als „getrocknet" das Benzol nach Behandlung mit Na bezeichnet ($CaCl_2$ erwies sich als wirkungslos), der Ester, wenn er 10 Stunden im Vakuumtrockenschrank auf 90° erhitzt worden war.

Die Bildung prim. Alkohols wurde durch die Nitrolsäureprobe nachgewiesen. Vergleichsweise wurde sie mit n-Hexadecanol-(4) und n-Hexadecanol-(1) auf ihre Brauchbarkeit bei höheren Alkoholen überprüft.

[8]) Die viel zu kleinen Werte zeigen die Nichterreichung des Gleichgewichtes.

Reaktionsgeschwindigkeit

Zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit wurden 0,05 Mol Ester mit 150 ccm n/2 alkoholischer KOH, n/2 alkoholischer HCl und n/6 alkoholischer $AlCl_3 \cdot 6\,H_2O$-Lösung in der Wärme behandelt. Nach den in Tab. V angegebenen Zeitabständen wurden je 10 ccm Probe entnommen. Bei alkoholischer KOH wurde der Umsatz aus dem KOH-Verbrauch ermittelt. Die gezogenen Proben wurden, um die Verseifung momentan abzubrechen, erst in vorgelegte HCl fließen gelassen und diese dann rücktitriert. Bei HCl und bei $AlCl_3 \cdot 6\,H_2O$-Lösung wurde die freie gebildete Sulfosäure und damit die Alkoholbildung aus dem Ansteigen der Säurezahl, die Alkylchlorid-Bildung aus der Abnahme des ionogenen Chlors errechnet. Das ionogene Chlor wurde nach Volhard bestimmt.

Um die Geschwindigkeit des Esterumsatzes bei der Alkylierung vergleichen zu können, wurden je 0,05 Mol Ester (11,4 g Butyl- bzw. 19,8 g Hexadecyl-p-toluolsulfonat) mit 175 ccm (etwa 2 Mol) Benzol und 0,052 Mol (7 g) $AlCl_3$ (innerhalb 1 Min. zugesetzt) 4 Min. bei 30° reagieren gelassen, in 500 ccm H_2O gegossen, wie üblich aufgearbeitet und durch Verseifung mit alkohol. KOH die noch vorhandene Menge Ester bestimmt (evtl. gebildetes Hexadecylchlorid würde unter diesen Bedingungen nur geringfügig verseift und könnte daher nicht noch vorhandene größere Estermengen vortäuschen). Nach obiger Reaktionszeit war n-Butyl-p-toluolsulfonat zur Gänze, n-Hexadecyl-p-toluolsulfonat zu 75% verbraucht.

Alkylchlorid-Bildung

1. Propylchlorid. Zu 50 g (0,37 Mol) $AlCl_3$ wurden bei 150—180° 64,2 g (0,3 Mol) n-Propyl-p-toluolsulfonat einfließen gelassen und das gleichzeitig abdestillierende Chlorid gesammelt. Vom entweichenden HCl-Gasstrom mitgerissenes Chlorid wurde in einer auf —70° gekühlten Ausfriertasche weitestgehend kondensiert. Nach 5 Min. war die Reaktion beendet. Die gebildeten 10,6 g (45% d. Th.) Chlorid wurden mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, getrocknet und über eine Drehbandkolonne (Fa. W. Feddeler, Essen, 12 theor. Böden) fraktioniert.

$Sdp._{736}$	g	Refraktion	Literaturwerte[9])
34—37°	6,3	$n_D^{15} = 1{,}3818$	iso-Propylchlorid Sdp.34,8°/760 $n_D^{15} = 1{,}3811$
37—41°	1,8	$n_D^{20} = 1{,}3836$	
41—44°	2,4	$n_D^{20} = 1{,}3882$	n-Propylchlorid Sdp. 46,6°/760 $n_D^{20} = 1{,}3880$

Diesen erhaltenen Werten entspräche eine Zusammensetzung von etwa 70% iso- und 30% n-Propylchlorid.

2. Butylchlorid. Zu 13,3 g (0,1 Mol) $AlCl_3$ bei 150° 22,8 g (0,1 Mol) n-Butyltoluolsulfonat wie oben hinzufließen gelassen und aufgearbeitet, ergab 4,2 g Butylchlorid (45% d. Th., Sdp. = 66—72°/747; n_D^{20}: 1,3986). Nach den Kennzahlen handelt es sich um vorwiegend sek. Butylchlorid (Lit.[9]): sek. Butylchlorid: Sdp. 68,25°/760; n_D^{20}: 1,3969; prim.-Butylchlorid: Sdp. 77,6°/748; n_D^{20}: 1,4021). 8 g (35%) Ester wurden nicht umgesetzt und rückgewonnen.

Alkylierung des p-Toluolsulfosäurerestes

Zu in 40 ccm CS_2 gelösten 22,8 g (0,1 Mol) n-Butyl-p-toluolsulfonat wurde unter Kühlung innerhalb 5 Min. ein Gemisch von 13,4 g (0,1 Mol) $AlCl_3$ und 170 ccm CS_2 eingebracht. Unter HCl-Entwicklung stieg die Temperatur von 12

[9]) Vgl. E. H. Huntress, Organic Chlorine Compounds, J. Wiley and Sons, **1948.**

auf 25°. Anschließend wurde 5,5 Stunden (bis zur beendeten HCl-Bildung) zum Sieden erhitzt, erkalten gelassen und mit verd. HCl zersetzt. Von der abgetrennten, gewaschenen und getrockneten Lösung wurde CS_2 abdestilliert und der Rückstand i. V. in 2 Fraktionen zerlegt. Die zwischen 90—174°/12 übergehenden 0,8 g (n_D^{20}: 1,4861) waren fast reines Dibutyl-methyl-benzol.

$C_{15}H_{24}$	Ber. M = 204	C 88,15	H 11,85
	Gef. M = 201	» 87,87	» 11,77

Die von 174—177°/12 übergehenden 2,1 g (n_D^{20}: 1,5187) enthielten 11,1% S (nach Carius), Spuren Halogen und hatten $M_{gef} = 190$. Da vermutlich eines der beschriebenen Reaktionsprodukte von CS_2 mit Aromaten vorlag, wurde dieser Anteil nicht näher untersucht.

Der die Sulfosäuren enthaltende wäßrige Anteil wurde eingedampft, mit H_2SO_4 angesäuert und 40 Stunden im Perforator mit Äther extrahiert. Die nach Abdestillieren des Äthers getrockneten 15,2 g Sulfosäure wurden durch 7stündige Behandlung im Autoklaven bei 300—305° mit 70-proc. NaOH in Phenole verwandelt. Die erhaltenen 8,9 g Substanz hatten ein mittleres M = 135 (ebullioskopisch und aus Acetylzahl) und entsprächen demnach einer Mischung aus etwa 50% Butyl-methyl-phenol und 50% Kresol (Kresol: $M_{ber} = 108{,}1$; Butyl-methyl-phenol: $M_{ber} = 164{,}2$).

Umsetzung des 2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonats

16,9 g (0,05 Mol) 2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonat wurden mit 10,0 g (0,075 Mol) $AlCl_3$ und 180 ccm (2 Mol) Benzol wie üblich 2 Stunden bei 80° zur Reaktion gebracht. Nach Zersetzen und Abdestillieren des Benzols hinterblieben 6,1 g Rückstand, in denen neben 2,0 g unverbrauchtem Ester 2,1 g Dinitrophenol (Schmp. 113°) und 2,0 g Phenyl-p-tolylsulfon (Schmp. 125,5°, Misch-Schmp. mit reinem Präparat 125,5°) nachgewiesen wurden.

Sulfochloridhaltiges p-Toluolsulfonat

60 g Äthyl-p-toluolsulfonat, das 5,03 Gew% p-Toluolsulfochlorid enthielt[10]), in 150 ccm Benzol gelöst und in obiger Weise mit 60 g $AlCl_3$ in 150 ccm Benzol umgesetzt, hinterließen bei der Wasserdampfdestillation 3,6 g (98% d. Th. bez. auf Sulfochlorid) Phenyl-p-tolylsulfon als festen Rückstand; Schmp. 124,5—125° (aus Bzl.). Gleichzeitig wurden 28,4 g Äthylbenzol (93,7% d. Th. bez. auf sulfochloridfreien Ester) erhalten.

Butylierung in Gegenwart von BF_3

18 ccm (0,2 Mol) Benzol und 22,8 g (0,1 Mol) n-Butyl-p-toluolsulfonat wurden mit BF_3 gesättigt und 4 Stunden im Einschlußrohr auf 150° erhitzt. Mit Wasser zersetzt und wie üblich aufgearbeitet, wurden 6,9 g (51% d. Th.) Monobutyl-benzol, 2,7 g (28% d. Th.) Dibutyl-benzol und 1,6 g Harz erhalten.

Bei 80° wurde sowohl mit BF_3-Äther, als auch mit BF_3-Gas nur unbedeutende Butylierung erzielt (unter 10% d. Th.).

Butylierung in Gegenwart von Schwefelsäure

18 ccm (0,2 Mol) Benzol, 22,8 g (0,1 Mol) n-Butyl-p-toluolsulfonat und 9,8 g (0,1 Mol) konz. H_2SO_4 unter Rühren 2 Stunden auf 80° erhitzt, ergaben bei üblicher Aufarbeitung 3,6 g (27% d. Th.) Monobutyl-benzol und 1,2 g (13% d. Th.) Dibutyl-benzol. Ester war im anfallenden Reaktionsgemisch nicht mehr nachweisbar.

---

[10]) Bestimmt nach F. Drahowzal und D. Klamann, Mh. Chem. **82**, 470 (1951); D. Klamann und F. Drahowzal, Mh. Chem. **83**, 468 (1952); vgl. auch D. Klamann, Mh. Chem. **83**. 719 (1952).

Über 4-Sulfanilamidopyrimidine

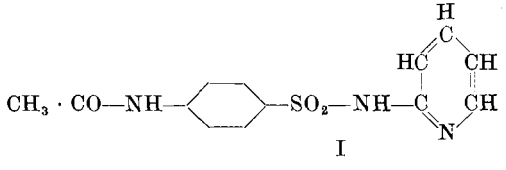
Von *Werner Loop* und *Erich Lührs*

(Aus dem Laboratorium der Nordmark-Werke, Uetersen/Holstein)

(Eingelaufen am 14. März 1953)

Die Umsetzung von Benzolsulfonsäurehalogeniden, die in p-Stellung zur Sulfogruppe einen in die Aminogruppe umwandelbaren Substituenten tragen, mit 4-Aminopyrimidinen verläuft unter üblichen Bedingungen, z. B. in wasserfreiem Pyridin, mit sehr schlechten Ausbeuten. Diese Feststellung ist bereits von anderer Seite gemacht worden[1,2]). So konnten K. A. Jensen und P. Falkenberg aus p-Acetaminobenzolsulfonsäurechlorid und 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin das (p-Acetaminobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpirimidin nicht erhalten. Führt man dagegen die genannte Umsetzung in Gegenwart von Trimethylamin durch, so erhält man gute Ergebnisse[3]).

Setzt man 1 Mol 2-Aminopyridin mit 1 Mol p-Acetaminobenzolsulfonsäurechlorid und 1 Mol Trimethylamin unter Ausschluß von Wasser in indifferenten organischen Lösungsmitteln um, so erhält man das p-Acetaminobenzolsulfonyl-2-aminopyridin (I), das in kalter Lauge löslich ist[4]).



I

Verfährt man genau so mit einem 4-Aminopyrimidin-Derivat, z. B. mit 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (Kyanmethin), so erhält man ein Gemisch aus 2 Substanzen. Die eine Substanz ist in kalter Natronlauge löslich und ist das Monobenzolsulfonylderivat; die zweite Substanz ist in kalter Natronlauge unlöslich und ist das Bis-benzolsulfonyl-Derivat des 4-Aminopyrimidins. Bringt man 1 Mol des primären heterocyclischen Amins, 2 Mol des Benzolsulfonsäurechlorids und 2 Mol Trimethylamin in Abwesenheit von Wasser zur Reaktion, so erhält man in allen geprüften Fällen die Bis-benzolsulfonyl-Derivate der heterocyclischen Amine in guter

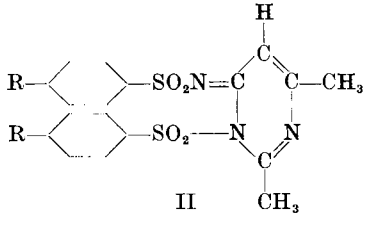
[1]) Dansk Tidsskr. Farmaci, **16**, 141 (1942).
[2]) Österr. P. 164509, Ciba A.G., Basel.
[3]) Franz. P. 886009, Nordmark-Werke, Hamburg.
[4]) DRP. 749794 Werner Loop.

Ausbeute, die z. B. beim Kyanmethin 90% übersteigt. Das Ergebnis unter den genannten Bedingungen ist stets dasselbe, ganz gleichgültig, ob das unsubstituierte Benzolsulfonsäurechlorid, das p-Nitro-, das p-Chlor- oder ein p-Acylamino-benzolsulfonsäurechlorid benutzt wird.

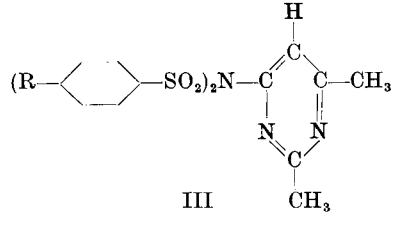
Die erhaltenen Kondensationsprodukte spalten bei der Hydrolyse mit Alkali einen Benzolsulfonsäurerest unter Bildung der entsprechenden Monobenzolsulfonylderivate ab[5]). Die Umwandlung der Bis-Verbindungen in die Monoverbindungen ist auch dadurch möglich, daß 1 Mol der Bis-Verbindung mit 1 Mol des heterocyclischen Amins in siedendem Pyridin behandelt wird[5]). In der Reihe der 4-Aminopyrimidine gibt diese Methode schlechte Ausbeuten. Außerdem ist das Reaktionsprodukt stark verunreinigt und nur schwer von gefärbten Begleitstoffen zu befreien.

Soll die Ausbeute, bezogen auf das heterocyclische Amin, möglichst groß sein, so ist die Hydrolyse vorzuziehen, die, falls der zur Sulfogruppe p-ständige Substituent ebenfalls durch Hydrolyse in die Aminogruppe überführbar ist, direkt die 4-Sulfanilamido-pyrimidine ergibt. Da die Monobenzolsulfonyl-4-aminopyrimidine nur mit schlechten Ausbeuten zu erhalten sind, ist der Weg über die Bis-(p-acylaminobenzolsulfonyl)-4-amino-pyrimidine mit anschliessender Hydrolyse das technische Verfahren zur Herstellung der 4-Sulfanilamidopyrimidine, von denen das 4-Sulfanilamido-2,6-dimethylpyrimidin wegen seiner guten pharmakologischen Eigenschaften große Bedeutung als Heilmittel gegen bakterielle Infektionen erlangt hat.

Was die Konstitution der Bis-(benzolsulfonyl)-4-aminopyrimidine anbelangt, so sind zwei Möglichkeiten gegeben: Entweder leiten sich diese Bis-Verbindungen nach II von der Pyrimidonimid- oder



II



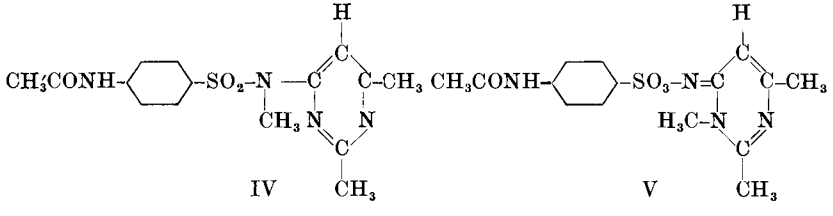
III

nach III von der Aminoform ab. In den Formeln bedeutet R Wasserstoff oder einen in eine Aminogruppe überführbaren Substituenten. Als 4-Aminopyrimidin-Derivat ist das Kyanmethin angeführt worden.

[5]) USA-Patent 2429184, Max Hartmann, Harald v. Meyenburg, Jean Druey.

Zur Prüfung dieser Frage wurde ein Mono-(benzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin mit einem Benzolsulfonsäurechlorid, das in p-Stellung zur Sulfogruppe anders als der bereits vorhandene Benzolsulfonylrest substituiert ist, in Gegenwart von Trimethylamin umgesetzt. Anschließend wurde die Reihenfolge der Einführung der Benzolsulfonylreste umgekehrt. Würden die Bis-(benzolsulfonyl)-4-aminopyrimidine in der Pyrimidonimidform (II) vorliegen, so müßten 2 verschiedene Substanzen entstehen. Tatsächlich entsteht aber in beiden Fällen dieselbe Substanz. Kondensiert man z. B. das (p-Acetaminobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin mit Benzolsulfonsäurechlorid in Gegenwart von Trimethylamin, so erhält man eine Substanz, die unter Zersetzung bei 193° schmilzt. Bei der Hydrolyse liefert sie ein äquimolares Gemisch aus (Benzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpirimidin und (p-Aminobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin. Dasselbe Ergebnis wird erhalten, wenn man von dem (Benzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin ausgeht und dieses in Gegenwart von Trimethylamin mit dem p-Acetaminobenzolsulfonsäurechlorid umsetzt. Dieses Kondensationsprodukt schmilzt ebenfalls unter Zersetzung bei 193°, desgleichen eine Mischung aus beiden Substanzen. Die Hydrolyse liefert dasselbe Gemisch wie oben angegeben. Die stufenweise Einführung zweier durch verschiedene Substituenten gekennzeichneter Benzolsulfonylreste in das Molekül eines 4-Aminopyrimidins ergibt also identische Substanzen bei verschiedener Reihenfolge der Einführung der Benzolsulfonylreste. Außerdem kann eine verschieden starke Haftfestigkeit der beiden Benzolsulfonsäurereste nicht nachgewiesen werden. Vorausgesetzt, daß keine Umlagerung stattgefunden hat, muß daraus geschlossen werden, daß die beiden Benzolsulfonsäurereste gleichartig gebunden sind, daß sich also die Bis-Verbindungen gemäß der Formel III von der Aminoform ableiten.

Durch Umsetzung von p-Acetaminobenzolsulfonsäuremethylamid mit 4-Chlor-2,6-dimethylpyrimidin wurde eine Substanz erhalten, deren Konstitution festliegt und die sich gemäß Formel IV



von der Aminoform ableitet. Dieselbe Substanz entsteht, wenn man p-Acetaminobenzolsulfonsäurechlorid mit 4-Methylamino-2,6-dimethylpyrimidin kondensiert.

Die Methylierung des (p-Aminobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidins mit Methyljodid ergab die der Formel IV entsprechende acetylfreie Verbindung.

Bei der Methylierung des (p-Acetaminobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidins mit Dimethylsulfat wurde dagegen eine andere Substanz erhalten, die sich daher gemäß V von der Pyrimidonimidform ableiten dürfte.

Bemerkenswert ist bei der Synthese der Bis-(Benzolsulfonyl)-4-aminopyrimidine die Wirkung des Trimethylamins. Verwendet man nämlich anstatt seiner Pyridin oder Dialkylaniline, so erhält man höchstens geringe Mengen eines stark verunreinigten Kondensationsproduktes. Dies ist nicht auf die im Vergleich zum Trimethylamin viel geringere Basizität der beiden erwähnten Basen zurückzuführen. Denn mit Triäthylamin erhält man trotz seiner gegenüber dem Trimethylamin größeren Dissociations-Konstanten*) kein besseres Ergebnis als mit Pyridin. Der Grund für die Sonderstellung des Trimethylamins ist vielleicht in der Bildung reaktionsfähiger Zwischenprodukte aus Trimethylamin und aromatischen Sulfochloriden zu suchen.

Das Verhalten von aromatischen Sulfochloriden gegenüber tertiären Aminen ist wiederholt untersucht worden. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind recht widerspruchsvoll[6]).

E. Wedekind und D. Schenk[7]) konnten in hydroxylfreien Lösungsmitteln aus aromatischen Sulfochloriden und tertiären Aminen weder Additions- noch Kondensationsprodukte erhalten.

D. Vorländer und Mitarb.[8]) haben die Einwirkung von Trimethylamin auf Benzolsulfonylchlorid untersucht. Während sie in hydroxylfreien Lösungsmitteln kein Additionsprodukt nachweisen konnten, erhielten sie in wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Lösung eine über das Hexachloroplatinat isolierte Substanz, die sie auf Grund der Analyse als quartäres Benzolsulfonyl-trimethyl-ammoniumchlorid deuten. Jedoch konnte diese Substanz stets nur in sehr geringer Ausbeute (maximal etwa 5%) erhalten werden.

Lauder W. Jones und Herbert F. Whalen[9]) haben die Versuche von Vorländer unter Umgehung von Wasser und Alkohol als Lösungsmittel wiederholt, um evtl. eine bessere Ausbeute zu erhalten. Aber wie Vorländer und Mitarb., so konnten auch sie in ätherischer Lösung kein Additionsprodukt gewinnen. Wohl aber erhielten sie ein überraschendes Umsetzungsergebnis: Es waren Tetramethylammoniumchlorid und Benzolsulfonsäuredimethylamid entstanden.

*) Nach Landolt-Börnstein, 5. Aufl., Bd. II, Berlin 1923, S. 1158: Triäthylamin $6{,}4 \cdot 10^{-4}$, für Trimethylamin $7{,}4 \cdot 10^{-5}$.

[6]) Man vergleiche dazu die reaktionskinetische Untersuchung von F. Ebel (Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 2079 (1927)) über die Umsetzung von p-Toluolsulfochlorid mit Anilin.

[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 198 (1911) und Houben, „Die Methoden der organischen Chemie", 3. Aufl., Leipzig 1930, Bd. 3, S. 1308.

[8]) Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2735 (1910); **46**, 3212 (1913); **64**, 1736 (1931).

[9]) J. Amer. chem. Soc. **47**, 1343 (1925).

Wie die Verff. bemerken, ist dieses Ergebnis nur unter der Annahme zu erklären, daß sich intermediär aus Trimethylamin und Benzolsulfochlorid ein unbeständiges Additionsprodukt bildet, das sich aber unter den gewählten Versuchsbedingungen in die genannten Substanzen umlagert.

Nach George L. Schwartz und William M. Dehn[10]) bilden sich ganz allgemein Additionsverbindungen aus tertiären Aminen und aromatischen Sulfochloriden in ätherischer Lösung. Sie glauben, 2 Reihen solcher Additionsverbindungen erhalten zu haben: solche, in denen an 1 Mol des tertiären Amins 1 Mol Sulfochlorid und solche, in denen an 2 Mol des tertiären Amins 1 Mol Sulfochlorid gebunden ist. Die Entscheidung über die Natur der erhaltenen Substanzen treffen sie auf Grund des ermittelten Cl-Gehaltes. Andere Beweise für die vertretenen Ansichten werden nicht mitgeteilt.

E. Gebauer-Fülnegg und F. Riesenfeld[11]) konnten die Ergebnisse von Schwartz und Dehn nur teilweise bestätigen. Die Additionsverbindungen aus 1 Mol Sulfochlorid und 2 Mol Tertiärbase wurden nicht erhalten. Dagegen schließen auch Verff. aus ihren Ergebnissen auf die Bildung von Additionsprodukten aus je 1 Mol Sulfochlorid und Tertiärbase.

Wir haben geprüft, ob das p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid unter Wasserausschluß, in Aceton und in einer Stickstoffatmosphäre mit Pyridin, Dimethylanilin, Triäthylamin und Trimethylamin reagiert.

Mit Pyridin, Dimethylanilin und Triäthylamin konnte kein Anzeichen einer Reaktion festgestellt werden. Weder war eine Temperaturerhöhung noch die Entstehung eines Umsetzungsproduktes zu bemerken. Vielmehr wurde das eingesetzte Sulfochlorid unter Bedingungen, unter denen eine Rückbildung von Sulfochlorid aus einer eventuell entstandenen Additionsverbindung mit den Tertiärbasen kaum anzunehmen ist, zurückgewonnen.

Gibt man dagegen unter denselben Bedingungen zu einer Lösung des p-Acetaminobenzolsulfonylchlorids in Aceton die äquimolare Menge Trimethylamin, gelöst in Benzol, so steigt die Temperatur der Mischung sofort um über 10° an, und es scheidet sich ein Reaktionsprodukt als farblose Kristallmasse ab.

Das Reaktionsprodukt ist hygroskopisch und unlöslich in indifferenten Lösungsmitteln. Es mußte daher für die weitere Prüfung das verhältnismäßig reine Rohprodukt benutzt werden.

Die Analyse ergab, daß es sich um eine Verbindung aus 1 Mol Trimethylamin und 1 Mol des Sulfochlorids handelt. Auch bei einem großen Überschuß von Trimethylamin konnte keine Substanz mit einem höheren Trimethylamingehalt gewonnen werden.

Die isolierte Additionsverbindung läßt sich ohne Zersetzung i. V. bei Zimmertemperatur von anhaftenden Lösungsmitteln befreien. Beim Aufbewahren zersetzt sie sich allmählich, was dadurch zu erkennen ist, daß im Gegensatz zur frisch hergestellten Substanz keine klare Lösung in Wasser mehr erfolgt. Der in Wasser unlösliche Teil wurde als p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid identifiziert.

[10]) J. Amer. chem. Soc. **39**, 2444 (1917).
[11]) Mh. Chem. **47**, 185 (1926).

Die frisch hergestellte Additionsverbindung ist dagegen in Wasser löslich. Die Lösung enthält sofort alles Chlor als Chlor-Ion. Sie reagiert zunächst annähernd neutral (p_H zwischen 5 und 6), wird aber in wenigen Minuten stark sauer. Dies deutet auf eine ziemlich schnell verlaufende Hydrolyse hin. Aus den Eigenschaften gegenüber Wasser geht hervor, daß die Substanz mit der von Vorländer und Mitarb. erhaltenen, in kaltem Wasser sehr beständigen, nicht identisch ist. Natronlauge entwickelt aus der Substanz und aus ihrer wäßrigen Lösung stürmisch Trimethylamin.

Leitet man in eine Suspension der Substanz in Methylenchlorid trockenen Chlorwasserstoff, so erfolgt sofort Umsetzung unter Auflösung. Nach dem Abdampfen des Methylenchlorids und Behandlung des Destillationsrückstandes mit Eiswasser zur Entfernung des salzsauren Trimethylamins erhält man das p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid in etwa 90-proc. Ausbeute zurück.

Das isolierte Additionsprodukt setzt sich mit 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin ganz ähnlich um, wie p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid in Gegenwart von Trimethylamin, nur daß die Ausbeute mit der isolierten Substanz nicht so gut ist und die Reaktion nicht einheitlich über die Bis-benzolsulfonyl-Verbindung verläuft, was vielleicht auf die Unlöslichkeit der Additionsverbindung in indifferenten Lösungsmitteln zurückzuführen ist.

Nicht nur mit Wasser und Kyanmethin, sondern auch mit anderen Protonen abgebenden Substanzen erfolgt Umsetzung. Über derartige Reaktionen soll später berichtet werden.

Aus den beschriebenen Eigenschaften kann man sich eine Vorstellung über die Natur der Additionsverbindung bilden: Die einfachste Annahme wäre die einer quartären Ammoniumverbindung nach der Formel $RO_2S—\overset{(+)}{N}(CH_3)_3\overset{(-)}{Cl}$.

Diese Formel steht aber nicht im Einklang mit der Tatsache, daß sich aus der Substanz mit trockenem Chlorwasserstoff das Sulfochlorid zurückbilden läßt. Aus dieser Tatsache und der Möglichkeit, mit Alkalien Trimethylamin auszutreiben, muß der Schluß gezogen werden, daß beide Ausgangskomponenten in dem Addukt noch weitgehend unverändert vorliegen. Es handelt sich also um eine typische Molekülverbindung.

Auch über das Zustandekommen dieser Molekülverbindung ist mit einiger Sicherheit eine Aussage zu machen: Es kann nicht das freie Elektronenpaar des Trimethylamin-Stickstoffs für die Entstehung verantwortlich sein; denn in dem Sulfochlorid-Molekül gibt es keine Elektronenpaarlücke, in die das einsame Elektronenpaar eingreifen könnte.

Wir glauben, daß die Ursache für die Bildung der Molekülverbindung nach der Vorstellung von Briegleb[12]) in einer Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen dem Trimethylamin, in dem die C-N-Bindungen und dem Sulfochlorid, in dem vor allem die S-Cl- und die S = O-Bindungen polaren Charakter haben, zu suchen ist. Dabei erhebt sich die Frage nach der Ursache für das verschiedene Verhalten von Trimethylamin und Triäthylamin; denn die Dipolmomente der beiden Basen sind praktisch gleich groß[13]). Es ist aber zu bedenken, daß die elektrostatische Wirkung eines Dipols auf einen zweiten stark abhängig ist von der Entfernung der Dipolschwerpunkte*). Da die Dimension der Methylgruppe kleiner ist als die der Äthylgruppe, so können im Falle des Trimethylamins die Dipolschwerpunkte Base-Sulfochlorid viel näher zusammenkommen als beim Triäthylamin. Deshalb ist die elektrische Kraft, die das Trimethylamin auf das Sulfochlorid ausübt, viel größer als die des Triäthylamins.

Damit ist auch die Sonderstellung des Trimethylamins bei der Kondensation von Benzolsulfonylchloriden mit reaktionsträgen primären Aminen, wie den 4-Aminopyrimidinen, zu erklären. Auch hierfür ist offenbar die Bildung derartiger Molekülverbindungen aus Sulfochlorid und Trimethylamin, die sich aus anderen tertiären Aminen nicht zu bilden scheinen, verantwortlich.

Beschreibung der Versuche

Bis-(Benzolsulfonyl)-4-aminopyrimidine

In einen Dreihalskolben von 250 ccm Inhalt, versehen mit Rührwerk, Rückflußkühler und Tropftrichter, kommen 12,3 g feinpulv. 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin, 47,0 g feinpulv. wasserfreies p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid und 90 ccm Methylenchlorid. Tropftrichter und Rückflußkühler sind gegen Luftfeuchtigkeit mit Natronkalkröhrchen abgeschlossen. Unter Rühren wird in einem Ölbad auf 40° erwärmt. Dann werden aus dem Tropftrichter in die Mischung 12,0 g wasserfreies Trimethylamin, gelöst in 60 ccm Benzol, gegeben, und zwar zunächst langsam bis zur klaren Lösung, anschließend in dünnem Strahl. Nach der Zugabe des Trimethylamins wird 6 Stunden bei 40° weitergerührt. Um Verluste an Trimethylamin auszugleichen, wird nach 2 Stunden ein weiteres Gramm Trimethylamin, gelöst in Benzol, hinzugegeben.

Nach 6 Stunden werden die organischen Lösungsmittel aus der dick gewordenen Reaktionsmischung abdestilliert. Der Rückstand wird mit 200 ccm Wasser

[12]) G. Briegleb, Zwischenmolekulare Kräfte und Molekülstruktur, Enke, Stuttgart 1937 und derselbe, Zwischenmolekulare Kräfte, Braunsche Verlagsbuchhandlung, Karlsruhe 1947.

[13]) Landolt-Börnstein, 3. Erg.-Bd. I, 1935, S. 119).

*) Sind zwei Dipole mit den Momenten M_1 und M_2 und der Entfernung r gegeben, so ist die elektrische Kraft, mit der sie aufeinander einwirken, proportional $\frac{m_1 \cdot m_2}{r^4}$.

im heißen Wasserbad solange durchgerührt, bis die restlichen organischen Lösungsmittel abgetrieben sind. Nach 24-stündigem Stehen wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 49,9 g an Bis-(p-acetaminobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin, 96,5%, berechnet auf Kyanmethin.

Die Substanz ist unlöslich in kalter Natronlauge, unlöslich oder schwer löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln. Sie kann aus heißem Methyläthylketon unter Zusatz desselben Volumens Äthanol umkristallisiert werden. Sie zersetzt sich allmählich unter Braunfärbung beim Erhitzen über 200°.

$C_{22}H_{23}O_6N_5S_2$ (517)	Ber.	N 13,5	S 12,4
	Gef.	» 13,4	» 12,0

Ebenso werden die Bis-(p-acetaminobenzolsulfonyl)-Derivate der anderen 4-Aminopyrimidine gewonnen. Auch sie besitzen keinen Schmp.

Durch Ersatz des p-Acetaminobenzolsulfonylchlorids durch die äquivalenten Mengen wasserfreien p-Nitrobenzolsulfonylchlorids, p-Chlorbenzolsulfonylchlorids und Benzolsulfonylchlorids werden erhalten:

46,8 g = 94,9% Bis-(p-Nitrobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin, unlöslich in Natronlauge. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Methyläthylketon unter Zusatz desselben Volumens Äthanol Schmp. 219° (u. Zers.).

$C_{18}H_{15}O_8N_5S_2$ (493)	Ber.	N 14,2	S 13,0
	Gef.	» 13,9	» 12,6

47,0 g = 100% Bis-(p-Chlorbenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin, unlöslich in Natronlauge. Nach dem Umkristallisieren wie oben Schmp. 221—222°.

$C_{18}H_{15}O_4N_3S_2Cl_2$ (472)	Ber.	N 8,9	S 13,6	Cl 15,0
	Gef.	» 9,2	» 13,6	» 15,3

36,9 g = 91,5% Bis-(benzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin, unlöslich in Natronlauge. Nach dem Umkristallisieren aus Methyläthylketon Schmp. 193°.

$C_{18}H_{17}O_4N_3S_2$ (403)	Ber.	N 10,4	S 15,9
	Gef.	» 10,5	» 15,6

Hydrolyse der Bis-(Benzolsulfonyl)-4-aminopyrimidine

Die aus 12,3 g 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin, 47,0 g p-Acetamino-benzolsulfonylchlorid und 12,0 g Trimethylamin erhaltenen 49,9 g Bis-(p-acetaminobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin werden mit 300 ccm 10-proc. Natronlauge bis zur Lösung am Rückfluß gekocht. Dann wird 1 Stunde weitergekocht. Nach eintägigem Stehen wird filtriert, mit Entfärbungskohle behandelt und neutralisiert. Gesamtausbeute an (p-Aminobenzolfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyridin nach dem Einengen der Mutterlauge auf 200 ccm 24,4 g = 87,8%, ber. auf das Aminopyrimidin. Schmp. bei raschem Erhitzen 238—240°, auf der Kofler-Bank 243—244°.

Ist der in p-Stellung zur Sulfogruppe stehende Substituent keine Acylaminogruppe, sondern z. B. $—NO_2$, so muß zur Umwandlung der Bis-Verbindung in die Monoverbindung die Bis-Verbindung mit dem 6-fachen 10-proc. Natronlauge und demselben Vol. Äthanol erhitzt werden. (p-Nitrobenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin, aus Äthanol Schmp. 209—210° (Zers.). (p-Chlorbenzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin, aus Äthanol Schmp. 181°. (Benzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin, aus Äthanol Schmp. 244°.

Folgende 4-Sulfanilamidopyrimidine sind aus den entsprechenden 4-Aminopyrimidinen und p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid in Gegenwart von Trimethylamin über die Bis-(p-Acetaminobenzolsulfonyl)-4-aminopyrimidine und nach anschließender Hydrolyse dieser Bis-Verbindungen erhalten worden.

4-Sulfanilamido-2-äthylpyrimidin, Schmp. 175°.
„ 2-propylpyrimidin, Schmp. 183°.
„ 2-isopropylpyrimidin, Schmp. 180°.
„ 2-methyl-6-methoxypyrimidin, Schmp. 146°.
„ 2-methyl-6-äthoxypyrimidin, Schmp. 188°.
„ 2-methyl-6-propoxyyrimidin, Schmp. 168°.
„ 2-äthyl-6-methoxypyrimidin, Schmp. 161°.

Die chemotherapeutische Prüfung dieser Substanzen unter Berücksichtigung moderner variationsstatistischer Methoden wurde von W. H. Wagner[14]) durchgeführt.

Ersatz des Trimethylamins durch Triäthylamin, Pyridin und Dimethylanilin

12,3 g feinpulv. 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin und 47,0 g wasserfreies feinpulv. p-Acetamino-benzolsulfonylchlorid werden in 90 ccm Methylenchlorid unter Zugabe von 20,2 g wasserfreiem Triäthylamin in der beschriebenen Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Das nach dem Abdampfen der organischen Lösungsmittel und nach Behandlung mit heißem Wasser erhaltene Kondensationsprodukt ist eine mit Kristallen durchsetzte schwarzbraune schmierige Masse. Sie wird durch Behandlung mit Äthanol, in dem Bis- und Mono-Verbindung unlöslich sind, von den Schmieren befreit. Aus der in Äthanol unlöslichen dunklen Masse werden durch Behandlung mit Natronlauge 5,9 g eines unreinen in Natronlauge unlöslichen Produktes erhalten, das etwas Bis-Verbindung enthalten kann, außerdem nach Neutralisation der alkalischen Mutterlauge 5,9 g ebenfalls unreine Mono-Verbindung.

Beim Ersatz des Triäthylamins durch die äquivalente Menge wasserfreien Pyridins bleiben nach der Extraktion des schwarzen Kondensationsproduktes mit Äthanol nur 1,9 g einer dunklen Masse ungelöst.

Mit Dimethylanilin färbte sich die Reaktionsmischung violettblau. Weder Mono- noch Bis-Produkt konnten erhalten werden.

Bis-(benzolsulfonyl)-4-amino-2,6-dimethylpyrimidine mit verschiedenen zur Sulfogruppe p-ständigen Substituenten

Substanz I. 7,0 g Benzolsulfonyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin und 6,8 g p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid in 40 ccm wasserfreiem Pyridin werden mit 3,0 g wasserfreiem Trimethylamin, in 15 ccm Benzol gelöst, versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur durchgerührt. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wird mit 250 ccm Wasser versetzt und die Fällung nach dem Filtrieren und Waschen mit 5-proc. Natronlauge extrahiert. Der in Natronlauge unlösliche Teil beträgt 6,3 g. Aus Alkohol umkristallisiert, zersetzt sich die Substanz bei 193°.

$C_{20}H_{20}O_5N_4S_2$ (460) Ber. N 12,2 Gef. 12,1

Substanz II. Die Reihenfolge der Einführung der Benzolsulfonylreste wird umgekehrt. 32,0 g p-Acetaminobenzolsulfonyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin

[14]) Arzneimittel-Forschung **3**, 66 (1953).

und 18,7 g Benzolsulfonsäurechlorid werden in 100 ccm Pyridin mit 6,5 g Trimethylamin, in 32 ccm Benzol gelöst, versetzt. Behandlung wie oben. Der in Natronlauge unlösliche Teil, 11,0 g, aus Alkohol umkristallisiert. Die Substanz zersetzt sich bei 193° wie eine Mischung aus I und II.

$C_{20}H_{20}O_5N_4S_2$ (460) Ber. N 12,2 Gef. N 12,0

Hydrolyse der Substanzen I und II

5 g der Substanz I werden mit 30 ccm 10-proc. Natronlauge am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Auflösen wird 1 Stunde weitergekocht. Nach dem Neutralisieren wird ein Gemisch aus Benzolsulfonyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin und p-Aminobenzolsulfonyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin erhalten, in dem durch Titration mit Natriumnitrit 48,7% der zweiten Verbindung bestimmt werden.

Die Hydrolyse der Substanz II ergibt die gleiche Mischung in der durch Nitrittitration von der letzteren Substanz 51,1% bestimmt werden.

p-Aminobenzolsulfonyl-4-methylamino-2,6-dimethylpyrimidin

1. 14,3 g 4-Chlor-2,6-dimethylpyrimidin, 22,8 g p-Acetaminobenzolsulfonylmethylamin, 13,8 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 1 g Kupferpulver werden vermischt und im Ölbad 45 Min. auf 210—215° erhitzt. Nach dem Aufhören der CO_2-Entwicklung und dem Erkalten der Schmelze wird diese mit Wasser ausgelaugt und der Rückstand 3-mal mit je 700 ccm Wasser ausgekocht. Beim Abkühlen kristallisiert das Reaktionsprodukt. Ausbeute 4,5 g. Schmp. 114°.

Nach der Hydrolyse mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge wird die acetylfreie Substanz erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser, dann aus Benzol, ist der Schmp. 126°.

$C_{13}H_{16}O_2N_4S$ (292) Ber. N 19,2 Gef. N 19,2

2. 13,0 g 4-Methylamino-2,6-dimethylpyrimidin, 24,5 g wasserfreies p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid und 7,0 g Trimethylamin, in 35 ccm Benzol gelöst, werden in 100 ccm Methylenchlorid 4 Stunden bei Zimmertemperatur verrührt. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel wird der Destillationsrückstand 3-mal mit je 600 ccm Wasser ausgekocht und die heiße Lösung filtriert. Beim Abkühlen der vereinigten Filtrate kristallisieren 5,6 g vom Schmp. 114° aus.

Die nach der Hydrolyse mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge erhaltene Substanz schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser, anschließend aus Benzol, bei 126°, ebenso die Mischung mit der nach 1. erhaltenen Substanz.

$C_{13}H_{16}O_2N_4S$ (292) Ber. N 19,2 Gef. N 19,2

3. 30,0 g des Natriumsalzes des p-Aminobenzolsulfonyl-4-amino-2.6-dimethylpyrimidin, 14,2 g Methyljodid und 100 ccm 70-proc. Äthylalkohol werden 4 Stunden im Autoklaven auf 150° erhitzt. Anschließend wird mit Entfärbungskohle behandelt und der Alkohol abgedampft. Die ausgefallene Substanz wird 3-mal aus heißem Wasser und einmal aus heißem Benzol umkristallisiert. Ausbeute 2,9 g. Schmp. 125°. Mischschmp. mit der nach 1. gewonnenen Substanz 126°.

Umsetzung von p-Acetaminobenzolsulfonyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin mit Dimethylsulfat

32,0 g des Sulfonyl-pyrimidins, gelöst in 150 ccm 2n-Natronlauge, werden unter Eiskühlung mit 13,2 g Dimethylsulfat 1 Stunde geschüttelt. Nach dem Stehen über Nacht sind 2,1 g auskristallisiert. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus siedendem Wasser 230°.

$C_{15}H_{18}O_3N_4S$ (334) Ber. N 16,8 Gef. N 16,6

1,0 g dieser Substanz wird zur Abspaltung der Acetylgruppe in 20 ccm 10-proc. Salzsäure 1 Stunde auf 80° erhitzt. Die nach dem Neutralisieren erhaltene Substanz wird aus heißem Benzol umkristallisiert. Schmp. 206°.

$C_{13}H_{16}O_2N_4S$ (292) Ber. N 19,2 Gef. N 19,3

Einwirkung von Trimethylamin auf p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid

10,0 g p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid werden in 100 ccm wasserfreiem Aceton gelöst und in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren mit 3,4 g Trimethylamin, gelöst in 17 ccm Benzol, versetzt, wobei die Temperatur der Mischung um mehr als 10° steigt. Noch während der Zugabe des Trimethylamins beginnt das Reaktionsprodukt sich in farblosen Kristallen abzuscheiden. Nach Zugabe des Trimethylamins wird 5 Min. durchgerührt, filtriert und mit Aceton gewaschen. Man entfernt vom anhaftenden Aceton durch mehrstündiges Abpumpen im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure.

Ausbeute 11,7 g = 93,4%.

Farblose Kristalle, die wenig hygroskopisch sind und sich gegen 112° zersetzen. Die Substanz kann ohne Zersetzung nicht umkristallisiert werden.

$C_{11}H_{17}O_3N_2SCl$ (293)	Ber. N 9,6	S 10,9	Cl 12,1	N $(CH_3)_3$	20,1
	Gef. » 9,4	» 10,6	» 11,1	»	19,1

(Das Trimethylamin wurde durch Austreiben aus einer gewogenen Probe mit Natronlauge, Absorption in überschüssiger n/10-HCl und Zurücktitration bestimmt.)

Dasselbe Ergebnis wird erhalten, wenn man statt Aceton wasserfreies Pyridin, Chloroform oder Methylenchlorid verwendet oder wenn man das 5—7-fache der oben angegebenen Trimethylamin-Menge einsetzt.

Die frisch hergestellte Substanz löst sich klar in Wasser. Die wäßrige Lösung, die alles Chlor als Ion enthält, reagiert zuerst annähernd neutral (p_H zwischen 5 und 6), wird aber nach kurzem Aufbewahren stark sauer.

10,0 g der Additionsverbindung werden 10 Tage bei Zimmertemperatur im gut verschlossenen Gefäß aufbewahrt und anschließend mit Eiswasser behandelt. Unlöslicher Rückstand 1,0 g. Schmp. 139—144°. In Essigester gelöst, von etwas Verunreinigung abfiltriert, eingedampft und aus Chloroform umkristallisiert. 0,6 g. Schmp. 146—148°. Mischschmp. mit p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid 146—148°.

p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid und Triäthylamin

10,0 g des Chlorids werden in 100 ccm wasserfreiem Aceton gelöst und unter Stickstoff mit 4,4 g wasserfreiem Triäthylamin, in 17 ccm Benzol gelöst, versetzt. Keine Temperatursteigerung. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen werden die Lösungsmittel i. V. bei einer 35° nicht übersteigenden Badtemperatur abgedampft. Der Rückstand wird zweimal mit Essigester i. V. abgedampft. Dann wird aus Chloroform umkristallisiert. Ausbeute 7,2 g. Schmp. 146—148°. Mischschmp. mit p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid 146—148,5°.

Die Mutterlauge wird i. V. vom Chloroform befreit. Der Rückstand wird mit Eiswasser behandelt. Unlöslich sind 1,9 g. Schmp. 125—140°. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform 1,1 g Schmp. 144—147°. Mischschmp. mit p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid 145—148°. Gesamtausbeute daran 8,3 g = 83%.

p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid und Pyridin

10,0 g Chlorid, gelöst in 100 ccm wasserfreiem Aceton, werden unter Stickstoff mit einer Lösung von 3,4 g wasserfreiem Pyridin in 17 ccm Benzol versetzt. Die Temperatur bleibt konstant. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen wird die Mischung nach und nach mit 1,5 l Petroläther versetzt. Nach 15-stündigem Stehen wird die ausgeschiedene Kristallmasse filtriert und getrocknet. Ausbeute 8,5 g. Schmp. unscharf 120—130°.

Die Mutterlauge wird auf ein kleines Volumen eingeengt. Auskristallisierte Menge 1,5 g. Schmp. 145—148°, Mischschmp. mit p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid 146—148°.

Die obigen 8,5 g werden mit Eiswasser gewaschen. Unlöslicher Teil 7,4 g, Schmp. 147—148°, Mischschmp. mit p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid 147—148°.

Gesamtmenge des zurückerhaltenen Sulfochlorids 8,9 g = 89%.

Mit Dimethylanilin wurde unter den gleichen Bedingungen das grundsätzlich gleiche Ergebnis erhalten.

Einwirkung von Chlorwasserstoff auf die Additionsverbindung mit Trimethylamin

11,8 g der frisch bereiteten Verbindung werden in 150 ccm wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert; dann leitet man in die Suspension trockenen Chlorwasserstoff bis zur klaren Lösung. Nach dem Abdampfen des Methylenchlorids wird der Rückstand zur Entfernung des salzsauren Trimethylamins mit Eiswasser behandelt. Unlöslicher Rückstand 8,4 g = 89,2%. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid Schmp. 146—148°, ebenso Mischschmp. mit p-Acetaminobenzolsulfonylchlorid.

Umsetzung der Molekülverbindung mit Kyanmethin

9,2 g der Molekülverbindung und 1,9 g feinpulv. Kyanmethin werden in 80 ccm Methylenchlorid 4 Stunden bei Zimmertemperatur verrührt. Anschließend wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht, dann nochmals 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Destillationsrückstand mit 40 ccm heißem Wasser verrührt. Nach eintägigem Stehen erhält man 4,3 g, daraus nach Behandlung mit 5-proc. Natronlauge 2,8 g Bis-Verbindung = 35,1%, ber. auf Kyanmethin, durch Neutralisieren der Mutterlauge 1,2 g = 24,3%, Mono-Produkt. Beide Substanzen ergeben nach der alkalischen Hydrolyse das p-Aminobenzolsulfonyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidin. Schmp. und Mischschmp. 238—240°. Gesamtausbeute 1,9 g = 44,2%.

Triphospho-pyridin-nucleotid (Codehydrase II) aus Weizenkeimen

Von *Gerhard Pfleiderer* und *Walter Schulz*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingegangen am 16. März 1953)

Seit den Untersuchungen von Th. Thunberg[1]) und B. Andersson[2]) ist bekannt, daß auch die Samen höherer Pflanzen zahlreiche Dehydrasen enthalten, die früher schon in tierischen Organen oder Hefen entdeckt worden waren. Zusammen mit den zugehörigen prosthetischen Gruppen, der Codehydrase I bzw. II, spielen diese Fermentkategorien allem Anschein nach bei der Keimung von Samen eine maßgebliche Rolle[3]). Da unseres Wissens die Isolierung und eindeutige Identifizierung der Codehydrasen aus Samen höherer Pflanzen bisher nicht beschrieben ist, berichten wir in dieser Arbeit über die Gewinnung und Charakterisierung von Triphospho-pyridin-nucleotid (TPN) aus Weizenkeimen. Dieses Coferment begegnet durch seine Mitwirkung bei der CO_2-Fixierung[4]), bei der Freilegung von -SH-Glutathion aus -SS-Glutathion[5]) und im Zusammenhang mit der Photosynthese[6]) gegenwärtig in der Pflanzenphysiologie steigendem Interesse.

Reinheitsbestimmungen. Zur raschen Orientierung über den Erfolg eines Reinigungsschrittes verglichen wir die Wirksamkeit der pflanzlichen TPN-Präparate im Methylenblautest nach Thunberg mit der eines Rohpräparates aus Schweineleber, das wir mit Hilfe einer Adsorption an Holzkohle nach dem Verfahren von G. A. LePage und G. C. Mueller[7]) erhalten hatten. Zwischen Cofermentmenge und Entfärbungszeit des Methylenblaus besteht umgekehrte Proportionalität, wenn die übrigen Testbestandteile (Substrat, Apo-dehydrase und Flavinenzym) im Überschuß vorliegen. Unter solchen Bedingungen ist das Coferment begrenzender Faktor der enzymatischen Reaktion.

Als Testsystem wählten wir Glukose-6-phosphat (Robisonester), die zugehörige Dehydrase: Das „Zwischenferment" und das „Neue

[1]) Biochem. Z. **206**, 109 (1929).

[2]) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **217**, 186 (1933).

[3]) R. Kuhn, G. Pfleiderer u. W. Schulz: Über die Reduktion von TTC durch Maissamen, Liebigs Ann. Chem. **578**, 159 (1952)

[4]) E. E. Conn u. B. Vennesland u. L. M. Craemer, Arch. Biochemistry **23**, 179 (1949).

[5]) L. Mapson u. D. R. Goddard, Biochem. J. **49**, 592 (1951); E. E. Conn u. B. Vennesland, J. biol. Chemistry **192**, 17 (1951).

[6]) S. Ochoa u. W. Vishniac, Nature [London] **167**, 768 (1951).

[7]) J. biol. Chemistry **180**, 975 (1949).

gelbe Ferment" von E. Haas. Robisonester gewannen wir aus Bierhefe nach dem Verfahren von O. Warburg[8]), ebenso aus Bierhefe das Zwischenferment als Rohprodukt nach der vereinfachten Methode von G. A. Le Page und G. C. Mueller[7]) und das Flavinenzym nach E. Haas[9]).

Quantitative TPN-Bestimmungen führten wir auf spektrophotometrischem Wege durch, indem wir die Codehydrase entweder mit Natriumdithionit oder auf enzymatischem Wege mittels Robisonester und Robisonester-dehydrase hydrierten und die hierbei auftretende Extinktionszunahme bei 340 mμ im Beckman-Photometer feststellten. In letzterem Fall fehlte der Vergleichslösung das Substrat, dessen Eigenabsorption bei 340 mμ gesondert bestimmt und zu dem Blindwert zugezählt wurde. Für die Berechnung des TPN-Gehaltes legten wir einen Extinktionskoeffizienten von $5{,}6 \times 10^6$ cm²/Mol zugrunde*).

Isolierungsgang. Die bei der Extraktion der Codehydrasen aus Leber oder Hefe übliche Bereitung eines Kochsaftes führte auf Weizenkeime angewandt zu starker Kleisterbildung. Um diese zu umgehen, extrahierten wir die Codehydrasen bei Zimmertemperatur mit 2-proc. Trichloressigsäure.

Eine erste Anreicherung von TPN erfolgte mittels Adsorption an Holzkohle[7]). Von den uns zugänglichen Holzkohlen erwies sich das von den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, entwickelte Carboraffin (gekörnt 0,5—1 mm) als am geeignetsten.

Mit dem TPN-Rohprodukt führten wir zahlreiche Reinigungsschritte durch, wie sie hauptsächlich von O. Warburg[10]) und auch von G. C. Le Page[7]) bei der Isolierung von TPN aus Pferdeblutzellen bzw. aus Schweineleber beschrieben wurden. Dabei gelang es uns nicht, den Reinheitsgrad des pflanzlichen TPN über 0,4 zu steigern, ein Zeichen für die wesentlich andersartige Zusammensetzung der Begleitstoffe.

Eine beträchtliche Steigerung der Reinheit, bei verhältnismäßig guter Ausbeute, erreichten wir schließlich durch Einführung einer Gegenstromverteilung von TPN**) nach dem Vorbild von G. H. Hogeboom und G. T. Barry[11]), die erstmals Cozymase auf diesem Wege reinigten. Als Lösungsmittel wählten wir Phenol und n/20 HCl. Die Versuchstemperatur betrug 4—5°. Trotz aller

[8]) O. Warburg u. W. Christian, Biochem. Z. **254**, 438 (1932).

[9]) Biochem. Z. **298**, 378 (1938).

*) E. Bamann u. K. Myrbäck, Die Methoden der Fermentforschung 1941.

[10]) O. Warburg, W. Christian u. A. Griese, Biochem. Z. **282**, 157 (1935).

**) Nach Beendigung unserer Arbeit berichteten E. F. Conn und B. Vennesland[5]) von einer Reinigung roher TPN-Präparate aus Leber durch Gegenstromverteilung auf 73%. Die Notiz enthält keine Angaben über Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches, Ausbeuten oder sonstige präparative Einzelheiten.

[11]) J. biol. Chemistry **176**, 935 (1948).

Vorsichtsmaßnahmen lagen unsere Ausbeuten bei der Gegenstromverteilung von TPN mit 50—70% niedriger als die für Cozymase mit 90—95% ermittelten. Die höchste Reinheit, die wir mit dieser Methode erreichten, betrug 78,5%.

Charakterisierung von TPN aus Weizenkeimen. Der Phosphorgehalt unserer reinsten pflanzlichen TPN-Präparate, bestimmt nach der kolorimetrischen Methode von C. H. Fiske und Y. Subbarow[12]) in der Modifikation nach K. Lohmann und L. Jenderassik[13]), stimmte mit dem theoretischen Wert überein, den O. Warburg für die von ihm aufgestellte Konstitutionsformel[10]) errechnete. Das Absorptionsspektrum des oxydierten und hydrierten Cofermentes aus Weizenkeimen glich in seinem Verlauf ebenfalls dem des bekannten tierischen TPN. Auch die enzymatische Wirksamkeit im Robisonester-dehydrase-Test war der eines aus Schweineleber gewonnenen TPN-Präparates gleich. Schließlich entwickelten wir eine papierchromatographische Trennung von hydriertem Diphospho-pyridin-nucleotid (Codehydrase I, Cozymase, DPN) und hydriertem TPN und konnten auch hierbei die Übereinstimmung der R_f-Werte von tierischem und pflanzlichem Dihydro-TPN feststellen.

Papierchromatographische Trennung von Dihydro-DPN und Dihydro-TPN. J. P. Hummel und O. Lindberg[14]) hatten bei ihren Untersuchungen über aerobe Phosphorylierungsvorgänge in Kaninchenleber erstmals die Pyridinnucleotide, Lactoflavin und Adenosintriphosphorsäure papierchromatographisch zu trennen gesucht, allerdings hierbei keine Unterscheidung von DPN und TPN beobachtet. Nach Entwicklung unseres Verfahrens beschrieben E. Kodicek und K. K. Reddi[15]) die papierchromatographische Trennung von DPN und TNP, wobei der Standort der Codehydrasen mit Methyläthylketon und NH_3 qualitativ kenntlich gemacht wird.

Wir hydrieren dagegen vor Beginn der Chromatographie die Codehydrasen mit Natriumdithionit nach der Schnellmethode von D. Stewart und S. Gutcho[16]). Der Standort der hydrierten Codehydrasen ist vor der Quarzlampe an deren weißlicher Fluoreszenz zu erkennen. In dem Lösungsmittelgemisch Pyridin:Essigester:Wasser (Vol. 1:1:1) betragen die R_f-Werte für Dihydro-DPN 0,38 und für Dihydro-TPN 0,14.

Eluiert man das schneller wandernde Dihydro-DPN mit verd. $NaHCO_3$-Lösung vom Papierstreifen, so kann aus der bei 340mμ

[12]) J. biol. Chemistry **66**, 375 (1925).
[13]) Biochem. Z. **178**, 419 (1926).
[14]) J. biol. Chemistry **180**, 1 (1949).
[15]) Nature [London] **168**, 475 (1951).
[16]) Analytic. Chem. **20**, 1185 (1948).

gemessenen Extinktion der Absolutgehalt von DPN errechnet werden. Eine gleichartige quantitative Bestimmung von Dihydro-TPN gelang bisher nicht, da die Anwesenheit anorganischer Salze (Hydrierung) anscheinend die Eluierung absorbierender Substanzen aus dem Papier bewirkt.

Absolutgehalt von DPN und TPN in Weizenkeimen. Mittels hochaktiver Kohle (Nuchar C 190 von der Division West Virginia Pulp and Paper Co., New York) haben wir die Codehydrasen aus dem trichloressigsauren Extrakt von 500 g Weizenkeimen angereichert und die Acetonfällung ohne weitere Reinigung spektrophotometrisch auf DPN- und TPN-Gehalt untersucht. Bei 75% Extrakt-Ausbeute fanden wir 1,8 mg TPN und 4,5 mg DPN, das entspricht etwa einem Molverhältnis von 1:2—3, wie es in der Schweineleber zu finden ist. Hefe enthält nach den Angaben von G. A. Le Page[7]) sehr wenig TPN gegenüber viel DPN. Dieses günstige TPN/DPN-Verhältnis macht Weizenkeime zu einem billigen und leicht zugänglichen Material für die Gewinnung kleiner TPN-Mengen. Wir konnten in präparativem Maßstab aus 50 kg Weizenkeimen etwa 45 mg 70% reines TPN gewinnen.

Beschreibung der Versuche

Reinheitsbestimmungen von pflanzlichem TPN

a) *Methylenblau-Methode.* Das Calcium-Salz der Glucose-6-Phosphorsäure wurde mit der berechneten Menge wäßriger Kaliumoxalat-lösung verrieben. Nach Abtrennung des unlöslichen Calcium-oxalats bestimmten wir den Phosphorgehalt der Lösung pro Volumeneinheit, woraus auf die vorliegende Robisonesterkonzentration geschlossen werden konnte. Sie soll etwa 3% betragen.

60 mg des Rohpräparates von Zwischenferment suspendierten wir vor Beginn einer Testreihe in 10 ccm 0,1-proc. $NaHCO_3$-Lösung, ließen 20 Min. lang bei Raumtemperatur stehen und zentrifugierten anschließend das Ungelöste ab. Die Fermentlösung war im Eisschrank etwa 8 Tage lang haltbar.

Das „neue gelbe Ferment" von E. Haas wurde aus dem Mazerationssaft von Bierhefe durch Ammonsulfatfraktionierung und Alkoholfällung angereichert. 50 mg des daraus resultierenden Trockenpulvers verrieben wir jeweils kurz vor Versuchsbeginn mit 4 ccm Wasser und trennten das Ungelöste auf der Zentrifuge ab.

Die Ansatzbirne eines Thunberggefäßes enthielt stets 0,5 ccm 0,02-proc. wäßrige Methylenblaulösung und die zu untersuchende Cofermentlösung, meistens 0,3—0,6 ccm. In den Hauptraum kamen 1,0 ccm m/2-Phosphatpuffer vom p_H 7,4, 0,3 ccm Robinsonester-, 0,4 ccm Zwischenferment- und 0,7 ccm Flavinenzymlösung. Das Gesamtvolumen eines Ansatzes wurde mit dest. Wasser auf 3,5 ccm gebracht.

Die TPN-Menge wurde so gewählt, daß die Entfärbungszeit des Methylenblau bei 38° etwa 3 Min. betrug. Durch einen Kontrollversuch mit dem doppelten Gehalt an Coferment stellten wir fest, ob wirklich der Proportionalitätsbereich erreicht war. In diesem Fall mußte die Entfärbungszeit auf die Hälfte sinken.

Als Vergleichssubstanz diente ein TPN-Präparat aus Schweineleber, dessen Reinheit auf spektrophotometrischem Wege als 7,5-proc. ermittelt wurde.

b) *Spektrophotometrische Methode.*

α) Nach Hydrierung mit Natriumdithionit. Die eingewogene Substanz wurde in 5 ccm 1-proc. $NaHCO_3$ (Meßkölbchen) gelöst. War die Lösung nicht völlig blank, so klärten wir sie durch Filtrieren, nötigenfalls durch hochtouriges Zentrifugieren.

Je 2 ccm der klaren Lösung pipettierten wir in 2 Reagensgläser, wovon eines mit festem, überschüssigem Natriumdithionit versetzt war. Unter ständigem Schütteln brachte man beide Gläser 90 Sek. lang in ein siedendes Wasserbad und kühlte hinterher rasch in Eis. Jede Lösung wurde in ein 5 ccm Meßkölbchen gespült und mit 1-proc. $NaHCO_3$-Puffer vom p_H 9,7 bis zur Marke aufgefüllt.

In die Lösung der hydrierten Probe leiteten wir etwa 5 Min. lang einen kräftigen Luftstrom ein, um überschüssiges Dithionit zu zerstören. Schließlich wurde in einem Beckman-Photometer (Modell DU) bei 340 mμ die Differenz der Extinktionen von reduzierter und oxydierter Form gemessen.

β) Nach enzymatischer Hydrierung (Robison-ester-Dehydrase). Die eingewogene Substanz wurde in 3 ccm 1-proc. $NaHCO_3$ (Meßkölbchen) gelöst. Auch hierbei müssen trübe Lösungen durch Filtrieren oder Zentrifugieren geklärt werden.

Man pipettierte in zwei 3-ccm-Meßkölbchen je 1 ccm der klaren Lösung und gab zu der einen Probe 0,4 ccm 3-proc. Robisonester- und 0,2 ccm Zwischenferment-lösung (siehe unter a)), zu der anderen nur 0,2 ccm Zwischenfermentlösung. Nachdem beide Kölbchen mit dest. Wasser bis zur Marke aufgefüllt und umgeschüttelt waren, wurde die Differenz der optischen Dichten beider Lösungen im Beckman-Photometer bei 340 mμ gemessen. Die völlige Hydrierung von TPN nahm etwa 15 Min. in Anspruch. Von dem abgelesenen Endwert mußte noch die Eigenabsorption der Robisonesterlösung bei 340 mμ abgezogen werden. Letztere bestimmten wir in einem gesonderten Versuch bei gleichem p_H und gleicher Konzentration gegen reines Lösungsmittel.

Isolierung von TPN aus Weizenkeimen

Extraktion und Kohleadsorption. 5 kg lufttrockene Weizenkeime (Herrenmühle Heidelberg) wurden bei Raumtemperatur $^1/_2$ Stunde lang in 20 l 2-proc. Trichloressigsäure gerührt. Mit Hilfe einer Becherzentrifuge (3 l Fassungsvermögen; 3000 Umdrehungen/Minute) konnten wir durchschnittlich 15 l hellbraun gefärbten Extrakt abtrennen.

Ohne diesen durch Filtrieren vollends zu klären, versetzten wir ihn unter kräftigem Rühren mit 200—250 g Carboraffin*) (gekörnt 0,5—1 mm), das zuvor mit 10-proc. Salzsäure ausgekocht, mit Wasser gewaschen und anschließend bei 90° getrocknet worden war. Das Rühren wurde 15 Min. lang fortgesetzt. Durch Rundfilter aus Nesseltuch konnte man innerhalb 10—20 Min. absaugen, wobei alle Kohle zurückgehalten wurde.

Nachdem die Kohle, an der die Codehydrasen I und II adsorbiert waren, auf dem Filter mehrfach mit Wasser gewaschen worden war, wurde sie in 2500 ccm 10-proc. wäßriger Pyridinlösung suspendiert und 20 Min. heftig gerührt.

Das Eluat ließ sich wiederum über Rundfiltern aus Nesseltuch rasch absaugen. Die zurückgehaltene Kohle wurde mit 200 ccm 10-proc. Pyridin nachgewaschen. Zur Entfernung des Pyridins schüttelten wir die vereinigten Eluate, die dunkelbraun gefärbt waren, 2-mal mit je 600 ccm Chloroform durch. Versetzte man die wäßrige Schicht (2300 ccm), die mit einigen Tropfen konz. HNO_3 auf p_H 2 gebracht war, mit 9200 ccm kaltem Aceton, so fiel ein feiner weißer Niederschlag. Dieser setzte sich über Nacht im Kälteraum am Boden des Gefäßes ab. Die überstehende Lösung konnte fast völlig abdekantiert werden.

*) Geliefert von den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen.

Die Fällung wurde in der Zentrifuge gesammelt, mehrfach mit eiskaltem Aceton, zuletzt mit Äther, gewaschen und im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet.

Ausbeute 1,44 g, Reinheitsgrad 0,008—0,01 (MB*).

Fraktionierung der Bariumsalze zur Abtrennung von DPN

1,430 g TPN-Rohprodukt wurden in 30 ccm Wasser gelöst und mit etwa 6 ccm 22-proc. wäßriger Bariumacetatlösung versetzt. Es fiel ein reichlicher Niederschlag, der zentrifugiert und mit 25 ccm 2-proc. wäßriger Bariumacetatlösung gewaschen wurde. Die vereinigten Lösungen brachten wir mit kalt gesättigtem Baryt auf p_H 9 (Phenolphthalein), wobei nur eine schwache Trübung entstand, die abgetrennt und verworfen wurde.

Beim Versetzen des Filtrates (56 ccm) mit 168 ccm Alkohol fiel das Bariumsalz von TPN. Es wurde in der Zentrifuge gesammelt und mit 25 ccm Wasser zerrieben. Der Niederschlag löste sich nur langsam, bis auf einen kleinen Rest, auf. Die Lösung wurde bei 0° mit der zur Fällung des Bariums erforderlichen Menge 2n-H_2SO_4 versetzt, der Bariumsulfat-Niederschlag abzentrifugiert und aus der überstehenden Lösung mit 4 Vol. Aceton TPN gefällt.

Wir sammelten den Niederschlag auf der Zentrifuge, wuschen ihn mehrfach mit eiskaltem Aceton sowie mit Äther und trockneten ihn im Vakuumexsikkator.

Ausbeute 160 mg, Reinheitsgrad 0,05 (Mb).

Methanol-Essigesterfällung. 140 mg dieser Substanz wurden mit 25 ccm wasserfreiem Methanol, das 0,1n an Chlorwasserstoff war, bei 0° verrieben. Das Ungelöste ließ sich mit einer Glasfilternutsche abtrennen. Beim Versetzen des Filtrates mit 3 Vol. trockenem Essigester fiel TPN. Die Fällung wurde mehrfach mit eiskaltem Essigester gewaschen und im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet.

Ausbeute 32 mg, Reinheitsgrad 0,25 (Spektr. mit Dithionit**)).

Quecksilberfällung. 12 mg etwa 20—25% reines TPN (nach Kohleadsorption, Bariumfraktionierung und Methanol-Essigesterfällung) wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 0,02 ccm 2n-Esigsäure, sowie mit 0,2 ccm 10-proc. Quecksilber-acetat-lösung versetzt. Dabei fiel ein Niederschlag, der auf der Zentrifuge gesammelt wurde (Fraktion A). Zu der überstehenden Lösung gaben wir weitere 0,6 ccm 10-proc. Quecksilberacetat, wobei Fraktion B ausfiel. Die beiden Fällungen wurden in je 5 ccm Wasser suspendiert und, ebenso wie das Filtrat von B, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, die Quecksilbersulfid-Niederschläge abzentrifugiert und mit 5 ccm H_2O gewaschen. Die Filtrate der Sulfidniederschläge, vereinigt mit dem entsprechenden Waschwasser, säuerten wir einzeln an und versetzten sie mit 4 Vol. Aceton.

Aus Fraktion A: 2 mg Acetonfällung.

Aus Fraktion B: 0,8 mg Acetonfällung.

Aus dem mit Schwefelwasserstoff zerlegten Filtrat von Fraktion B fiel mit Aceton kein Niederschlag aus.

Reinheitsgrad von Fraktion A: 0,4—0,5 (Mb)
0,40 (Spektr. mit Dithionit).

Vorversuch zur Gegenstromverteilung von TPN. Phenol wurde i. V. destilliert und mit Wasser, das 0,1 mg KCl/ccm enthielt, bei 5° durch Schütteln ins Gleichgewicht gesetzt. Vier spitz ausgezogene Zentrifugengläser versetzten wir mit je 6 ccm dieses Phenols. Dann lösten wir 30 mg TPN vom Reinheitsgrad

*) Der Reinheitsgrad wurde im Enzymtest nach der Methylenblau-Methode ermittelt.

**) Der Reinheitsgrad wurde spektrophotometrisch nach Hydrierung mit Natriumdithionit bestimmt.

0,2—0,25 in 6 ccm Phenol-gesättigtem Wasser und schüttelten im Zentrifugenglas Nr. 1 mit dem Phenol kräftig durch (Temperatur 5°). In einer Zentrifuge (2500 Touren/Min.) trennten sich die beiden Schichten rasch. Die obere (wäßrige) Phase übertrugen wir mit Hilfe eines Vakuumhebers in das 2. Zentrifugenglas und beschickten das 1. Glas erneut mit 6 ccm wäßriger Phase. Dann schüttelten wir den Inhalt beider Gläser und zentrifugierten bis zur scharfen Trennung der Schichten. Auf diese Weise führten wir eine 4-fache „Gegenstromverteilung" durch.

Abschließend brachten wir nochmals in das 1. Glas 6 ccm Wasser und schüttelten den Inhalt (beide Phasen) jedes Gläschens 3-mal mit je 8 ccm Äther aus. Die ätherischen Schichten wurden verworfen. Die wäßrigen Lösungen von Glas 2 und 3 bzw. von Glas 4 und 5 wurden wegen der geringen Substanzmenge vereinigt, alle Fraktionen mit 2 n-Salpetersäure auf p_H 2 eingestellt und je mit 4 Vol. Aceton versetzt. Erst nach einigem Stehen in Eis fielen flockige Niederschläge aus.

Glas Nr. 1 0,26 mg braune Substanz.
Glas Nr. 2+3 4,5 mg graue Substanz,
Reinheitsgrad 0,59 (Spektr. mit Dithionit).
Glas Nr. 4+5 6,0 mg graue Substanz
Reinheitsgrad 0,25 (Mb).

8-fache Gegenstromverteilung von Weizenkeim-TPN. Aus 25 kg Weizenkeimen konnten nach Adsorption an Kohle, Bariumsalz-Fraktionierung und Methanol-Essigester-fällung 110 mg TPN vom Reinheitsgrad 0,22 gewonnen werden.

Die Gegenstromverteilung erfolgte in der von Craig entwickelten Wippe. Das Lösungsmittelgemisch bestand wieder aus Phenol und Wasser (0,1 mg KCl/ccm), die 24 Stunden bei 5° auf der Schüttelmaschine ins Gleichgewicht gesetzt worden waren. Die untere Phase bestand aus 10—12 ccm „Phenol" (der Querschnitt der Schüttelröhrchen war nicht konstant), die obere aus 10 ccm „Wasser". Der Versuch wurde im Kühlraum bei 5° durchgeführt.

Nach 8 Übertragungen schüttelten wir den gesamten Inhalt jedes Röhrchens 3-mal mit je 15 ccm Äther aus, wobei die ätherischen Schichten verworfen wurden. Von jeder wäßrigen Phase wurden 0,5 ccm in Meßkölbchen mit Wasser auf 3 ccm verdünnt, um im Beckman bei 260 mμ (Adeninmaximum) die Extinktion gegen dest. Wasser zu messen. Entsprechend den Absorptionsmaxima in Röhrchen 2, 5 und 7—8 vereinigten wir die wäßrigen Phasen der Röhrchen 1—3, 4—6 und 7—9, säuerten die einzelnen Lösungen mit verd. Salpetersäure auf p_H 2 an und versetzten diese mit je 4 Vol. Aceton.

Röhrchen	mg Acetonfällung	Reinheitsgrad Spektr. m. Dithionit	Reinheitsgrad Spektr. Robisonester-Dehydrase	P %	N %
1—3	6 (gelb)	0,60	—	7,2	13,0
4—6	13 (weiß)	0,60	0,62	8,1	—
7—9	14 (gelblich)	0,00	—	6,0	—

Die Extinktion bei 260 mμ (in bikarbonathaltiger Lösung) lag für Fraktion 1—3 12,8% über dem theoretischen Wert ($\varepsilon = 20 \cdot 10^6$ cm²/Mol), für 4—6 etwa 20%. 7—9 zeigte auch ohne TPN-Gehalt eine hohe Absorption bei 260 mμ. In Verbindung mit dem hohen Phosphorgehalt kann auf die Anwesenheit einer Adenylsäure geschlossen werden.

Wiederholung der Gegenstromverteilung mit größerer TPN-Menge (aus etwa 45 kg Weizenkeimen). In 9 Einzelansätzen von je 5 kg Weizenkeimen erhielten wir nach Extraktion mit Trichloressigsäure, Adsorption an

Kohle (200 g Kohle pro Ansatz) und Eluierung mit 10-proc. Pyridin insgesamt 8,2 g Acetonfällung. Dieses Rohprodukt wurde in 3 gleichen Portionen einer Bariumsalzfraktionierung unterworfen, wobei das Bariumsalz von TPN nur mit 2 Vol. Alkohol gefällt wurde (bessere Abtrennung von restlichem DPN).

Ausbeute 996 mg TPN, Reinheitsgrad 0,05 (Mb).

Aus der nachfolgenden Methanol-Essigester-Fällung resultierten 240 mg Trockensubstanz vom Reinheitsgrad 0,22.

Die Gegenstromverteilung erfolgte wieder bei 5° zwischen Phenol und Wasser. Es zeigte sich, daß diese Substanzmenge für 10—12 ccm untere Phase und 10 ccm obere Phase zu hoch war, indem im Gegensatz zur vorhergehenden Verteilung sehr starke Emulsionen auftraten. Die völlige Trennung der Phasen erfolgte meistens erst nach $^1/_2$ Stunde, weshalb wir nur eine 7-fache Verteilung durchführten.

Nachdem jedes Röhrchen 3-mal mit je 15 ccm Äther durchgeschüttelt worden war, versetzten wir die einzelnen wäßrigen Lösungen bei p_H 2 mit 4 Vol. Aceton.

Ausbeute:

Röhrchen Nr.	mg Acetonfällung	Reinheitsgrad (Spektr. nach enzym. Hydrierung)
1	12,8	0,16
2	11,5	0,50
3	10,0	0,62
4	9,5	0,62
5	9,7	0,42
6	8,6	0,14

Die Ausbeute, bezogen auf reines TPN, war etwa 50%.

Anschließend wiederholten wir mit den reinsten Substanzen des vorhergehenden Versuchs (22 mg TPN vom durchschnittlichen Reinheitsgrad 0.56) die Gegenstromverteilung. Als Lösungsmittelgemisch dienten Phenol und n/100-Salzsäure. Die Temperatur betrug wieder 4—5°.

Nach Beendigung der 14-fachen Gegenstromverteilung, die nur 2 Stunden dauerte, faßten wir den Inhalt (beide Phasen) von jeweils 3 Röhrchen zusammen und ätherten ihn 3-mal mit je 45 ccm Äther aus. Aus der wäßrigen Schicht fiel beim Versetzen mit Aceton TPN.

Ausbeute:

Röhrchen Nr.	mg Acetonfällung	Reinheitsgrad Spektr. nach enzymat. Hydrierung	P %	N %
1—3	1,8	—	—	—
4—6	5,7	0,79	9,5	11,5
7—9	3,5	0,73	9,2	—

Der Phosphorgehalt der reinsten Substanz (Röhrchn 4—6) entsprach nahezu dem theoretischen Wert (9,8%). Der N_2-Wert war noch um 1,1% zu hoch. Die Absorption der oxydierten Form bei 260 mμ lag nur noch 2,7% über dem Kornbergschen Wert ($20 \cdot 10^6$)*). Der Verlust an TPN betrug höchstens 40%.

23-fache Gegenstromverteilung von TPN aus 50 kg Weizenkeimen zwischen Phenol und n/20-Salzsäure. Aus 10 Ansätzen von je 5 kg Weizenkeimen erhielten wir nach Extraktion mit Trichloressigsäure und Adsorption an

Kohle insgesamt 8,98 g Acetonfällung. Aus der nachfolgenden Bariumfraktionierung resultierten 1,17 g gereinigte Substanz. Davon verblieben nach Methanol-Essigesterfällung noch 340 mg TPN vom Reinheitsgrad 0,20.

Nach den vorangegangenen Erfahrungen war diese Substanzmenge für eine Gegenstromverteilung in der Craigschen Wippe zu groß, weshalb wir nach dem Muster des 1. Vorversuchs eine Vorreinigung durch 4-fache Verteilung in Zentrifugengläsern durchführten. Die Salzsäure-Konzentration der wäßrigen Phase wurde auf n/20 erhöht, um die Hydrolyse von TPN weiter herunterzudrücken. Beide Phasen enthielten 15 ccm Lösung. In Glas Nr. 1—4 fanden wir 80% der eingesetzten TPN-Wirksamkeit wieder (150 mg TPN vom Reinheitsgrad 0,37). Die Fällung in Nr. 5 wurde verworfen.

Die anschließende 23-fache Gegenstromverteilung erfolgte in verkleinerten Schüttelröhrchen — das Volumen beider Phasen betrug nur je 5 ccm —, die außerdem so konstruiert waren, daß jedes während des Versuchs leicht aus der Apparatur genommen werden konnte. Dies war für den Fall einer Emulsionsbildung gedacht, um nötigenfalls in der Handzentrifuge klären zu können.

Als Lösungsmittelgemisch dienten Phenol und n/20-Salzsäure. Die Temperatur betrug 4—5°. Zu Beginn der Ausschüttelung traten in den Röhrchen 1—3 vorübergehend Emulsionen auf, doch konnten die Phasen auf der Handzentrifuge rasch getrennt werden. Dauer des Versuchs 4 Stunden.

Röhrchen	Acetonfällung mg	Reinheitsgrad (Spektr. enzym. hydriert)
1—3	9,5	nicht bestimmt
4—5	12,0	nicht bestimmt
6—7	15,7	0,68
8—9	16,3	0,75
10—11	8,8	0,72
12—23	nur Spuren von Fällung	

Absolutbestimmung von DPN und TPN in Weizenkeimen. 500 g lufttrockene Weizenkeime (Herrenmühle Heidelberg) wurden 20 Min. unter kräftigem Rühren mit 2 l 2-proc. Trichloressigsäure extrahiert. Den auf der Überlaufzentrifuge abgetrennten Extrakt (1500 ccm) rührten wir 15 Min. lang mit 20 g Nuchar C 190 (mit 10-proc. Salzsäure vorbehandelt). Nach dem Absaugen der Lösung wurde die Kohle rasch mit Wasser gewaschen und anschließend in 200 ccm 10-proc. wäßriger Pyridinlösung unter heftigem Rühren suspendiert. Nach 20 Min. saugten wir das Eluat ab, wuschen die Kohle nochmals mit 100 ccm Pyridinlösung und schüttelten die vereinigten Lösungen 2-mal mit je 80 ccm Chloroform aus.

Nach Ansäuern der wäßrigen Schicht auf p_H 2 mit konz. Salpetersäure fiel mit 5 Vol. Aceton ein Niederschlag, der mit kaltem Aceton, dann mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet wurde. Ausbeute 205 mg.

Das TPN wurde mit Hilfe von Robisonester und Zwischenferment hydriert und die Extinktionserhöhung bei 340 mμ gegen eine Lösung der oxydierten Form (gleiche Konzentration) gemessen. Es errechnet sich ein Gehalt von 1,85 mg TPN auf 500 g lufttrockene Weizenkeime (bezogen auf den Extrakt).

Zur Bestimmung des Gesamtgehaltes an DPN und TPN wurde eine andere Probe der Acetonfällung mit Dithionit hydriert und die Differenz der Extinktion zwischen hydrierter und oxydierter Form bei 340 mμ gemessen. Zieht man von dem Gesamtgehalt der Codehydrasen den Wert für TPN ab, so erhält man für DPN einen Wert von 4,5 mg je 500 g Weizenkeime.

*) A. Kornberg u. W. E. Pricer, J. biol. Chemistry **186**, 557 (1950).

Papierchromatographische Trennung von DPN und TPN. Die zu untersuchende Substanz wird in wenig 1-proc. $NaHCO_3$ gelöst. Die Konzentration, bezogen auf Codehydrasen, soll etwa 0,1—0,2% betragen. Dann gibt man einen Überschuß von festem Natriumdithionit zu und erhitzt unter ständigem Schütteln 60 Sek. lang im siedenden Wasserbad. Anschließend kühlt man die Lösung rasch in Eis und trägt davon einen Mikrotropfen auf das Chromatogrammpapier auf (Whatman Nr. 1).

Als Lösungsmittelgemisch dient Pyridin, Essigester und Wasser im Volumenverhältnis 1:1:1. Wegen der Unbeständigkeit der Codehydrasen ist es vorteilhaft, die Prozedur bei 0° durchzuführen. Bei aufsteigender Chromatographie kann der Papierstreifen schon nach etwa 4-stündiger Laufzeit aus der Kammer genommen werden, da nach dieser Zeit eine völlige Trennung von hydriertem DPN und TPN erfolgt ist. Nach dem Trocknen des Streifens an der Luft, kann man vor einer Quarzlampe den Standort der beiden Dihydro-Cofermente an deren bläulichweißer Fluoreszenz erkennen.

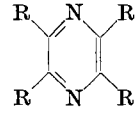
Der R_f-Wert von hydriertem DPN beträgt 0,38, der von hydriertem TPN 0,14. Die R_f-Werte von hydriertem DPN aus Schweineleber und aus Hefe stimmen überein, ebenso die von hydriertem TPN aus Schweineleber und aus Weizenkeimen.

Bei quantitativen Untersuchungen zeigte sich, daß die Extinktion der hydrierten Codehydrasen (340 mμ) während der Chromatographie und der nachfolgenden Elution vom Papier mit 1-proc. $NaHCO_3$—Na_2CO_3 erhalten bleibt. Die Eluierung muß jedoch rasch erfolgen, da sonst aus dem Papier Substanzen herausgelöst werden, die ebenfalls bei 340 mμ absorbieren. Bei der großen Löslichkeit der Codehydrasen in Wasser genügt hierzu, die Eluierungsflüssigkeit von oben auf den herabhängenden Papierstreifen tropfen zu lassen.

Berichtigungen

Bd. **578**, S. 4: In Formel III fehlen 2 Elektronen, worauf freundlicherweise Herr Prof. Dr. E. Weitz, Gießen, aufmerksam gemacht hat. Man kann diese entweder einem der 4 N-Atome zuordnen, das dann 10 Elektronen hat, oder aber diese auf 2 N-Atome verteilen, die dann je 1 Nonett erhalten.

Bd. **578**, S. 226: Die Formel II soll lauten:



(Abgeschlossen am 16. Mai 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Fom — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.